

Untersuchung gerichteter Interaktionen multivariater biomedizinischer Signale auf der Basis des Vorhersagbarkeitsprinzips nach Granger

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktoringenieur (Dr.-Ing.)

vorgelegt der Fakultät für Informatik und Automatisierung
der Technischen Universität Ilmenau

von Dipl.-Inf. Wolfram Hesse
geboren am 4. März 1971 in Jena

1. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. habil. J. Haueisen
2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. H. Witte
3. Gutachter: Prof. Dr. med., phil. habil. Th. Weiß

Tag der Einreichung: 23.10. 2008

Tag der öffentlichen Verteidigung: 13.07. 2009

urn:nbn:de:gbv:ilm1-2009000228

Kurzfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung des *Granger-Kausalitätsindex* (GCI) zur Detektion gerichteter Interaktionen zwischen Komponenten eines multivariaten biomedizinischen Prozesses. Ausgangspunkt der methodischen Entwicklung war das Vorhersagbarkeitskonzept nach Granger. Dieses Prinzip besagt, dass ein Zufallsprozess X dann einen anderen Zufallsprozess Y beeinflusst, wenn die Vorhersage von Y durch Hinzunahme der Informationen aus den Beobachtungen von X verbessert wird. Zur Umsetzung des GCI eignen sich theoretisch alle Modelle, aus denen Vorhersagefehler resultieren. In dieser Arbeit wurde ein zeitvarianter GCI auf der Basis von zeitvarianten *multivariate autoregressive* (MVAR) Modellen sowie ein zustandsabhängiger GCI auf der Grundlage von *multivariate self-exciting threshold autoregressive* (MSETAR) Modellen realisiert. Dabei stellen MVAR- und MSETAR-Modelle Erweiterungen des klassischen linearen AR-Ansatzes dar. Mittels zeitvarianten MVAR-Modellen lassen sich mehrdimensionale Prozesse mit dynamischen Eigenschaften untersuchen. Dagegen können MSETAR-Modelle zur Analyse von Prozessen mit nichtlinearem Charakter genutzt werden. Einen Schwerpunkt dieser Arbeit bildete die multivariate Entwicklung und Anwendung beider GCI-Varianten.

Konfidenzintervalle für den GCI und Signifikanzaussagen wurden durch Bootstrap- und Surrogate-Verfahren realisiert.

Der zeitvariante GCI wurde sowohl auf EEG als auch auf fMRT-Daten angewandt. Die EEG-Daten wurden dabei während eines Aufmerksamkeitsparadigmas (Stroop-Aufgabe) bzw. einer Laserreizung registriert, die fMRT-Daten während eines motorischen Experimentes (self-paced finger tapping). Mit Hilfe des zeitvarianten GCI konnten Aussagen über die zeitliche Entwicklung gerichteter Interaktionen zwischen den untersuchten Arealen gemacht werden. Durch die multivariate bzw. partielle GCI-Analyse zwischen zwei Signalkomponenten konnte im Gegensatz zur bivariaten GCI-Analyse eine Beeinflussung durch beteiligte aber nicht im Modell erfasste Signale ausgeschlossen werden.

Die gemeinsame Applikation des zustandsabhängigen und des zeitvarianten GCI konnte entscheidend zum Erkenntnisgewinn über gerichtete Interaktionen zwischen den BOLD-Antworten eines fMRT-Signals beitragen und ergänzend bei der Interpretation der Ergebnisse eingesetzt werden.

Schlüsselwörter: gerichtete Interaktionen, Granger-Kausalität, zeitvarianter Granger-Kausalitätsindex, zustandsabhängiger Granger-Kausalitätsindex, MVAR, MSETAR, EEG, fMRT, Stroop-Test, Laser-evozierte Potentiale, self-paced finger tapping

Abstract

The aim of this work was the development of the *Granger causality index* (GCI) to detect interactions between components of a multivariate biomedical process. The starting point of methodological developments was Granger's prediction concept. The principle states that a random process X influences another random process Y if the prediction of Y is improved by adding the information from the observations of X . For implementation of the GCI, all theoretical models are suitable which provide a prediction error. In this work, a time-variant GCI approach based on time-variant *multivariate autoregressive* (MVAR) models and a regime-dependent GCI based on *self-exciting multivariate threshold autoregressive* (MSETAR) models were developed. MVAR and MSETAR models represent extensions of the classic linear AR-approach. By means of time-variant MVAR models, multidimensional processes with dynamic properties can be investigated. In contrast, MSETAR models can be applied to analyze processes with nonlinear properties. A focus of this work therefore was the development and application of a multivariate GCI using both approaches.

Confidence intervals for the GCI and significance statements were achieved by Bootstrap methods and surrogate procedures.

The time-variant GCI was applied to EEG as well as fMRI data. The EEG data were recorded during an attention paradigm (Stroop task) and during a laser stimulation, respectively. The fMRI data were registered during a motor experiment (self-paced finger tapping). Using the time-variant GCI approach, conclusions about the temporal development of directed interactions between the investigated areas could be established. In contrast to the bivariate approach, the multivariate or partial GCI analysis between two signal components was able to eliminate the influence of signal components which are involved but not included in the model. The combined application of regime-dependent and time-variant GCI contributed fundamentally to the extent of information on directed interactions between the BOLD responses of a fMRI signal, a significant and complementary aid in the interpretation of the results.

Keywords: directed interactions, Granger causality, time-variant Granger causality index, regime-dependent Granger causality index, MVAR, MSETAR, EEG, fMRI, Stroop task, laser-evoked potentials, self-paced finger tapping

Vorwort

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Sie ist das Ergebnis anregender Jahre der Forschung und enthält die Ergebnisse meiner Arbeit im DFG-Schwerpunktprogramm 1114 „Mathematische Methoden der Zeitreihenanalyse und digitalen Bildverarbeitung“.

Das Thema dieser Arbeit geht auf die Initiative von Frau PD Dr.-Ing. habil. Bärbel Schack zurück. Sie betreute die Arbeit bis zu ihrem tragischen Tod. Ihre Leidenschaft für die Forschung, ihre Ideen und Ergebnisse haben meine wissenschaftliche Tätigkeit nachhaltig geprägt. Ich möchte daher diese Arbeit ihrem Andenken widmen.

Mein ganz besonderer Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Herbert Witte, Direktor des Instituts für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation am Universitätsklinikum Jena, für die intensive inhaltliche und wissenschaftliche Betreuung der Arbeit. Seinem Engagement und seinen vielfältigen Ermutigungen ist es vornehmlich zu verdanken, dass ich diese Arbeit fortführen konnte.

Herrn Prof. Dr.-Ing. habil. Jens Haueisen, Leiter des Instituts für Biomedizinische Technik und Informatik an der Technischen Universität Ilmenau, danke ich für die wissenschaftliche Betreuung und die Übernahme des Gutachtens.

Für die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit, insbesondere auf dem Gebiet der mathematischen Methodenentwicklung, bin ich zudem Herrn Dr. rer. nat. Lutz Leistritz, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation am Universitätsklinikum Jena, sehr dankbar.

Herr Prof. Dr. rer. nat. habil. Peter Maaß, Zentrum für Technomathematik der Universität Bremen, ermöglichte mir als Koordinator des DFG-Schwerpunktprogramms 1114 nach dem Tod meiner Betreuerin dankenswerterweise die Fortführung der Arbeit innerhalb dieses Projektes.

Den Arbeitsgruppen der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. rer. nat. Christoph Bandt, der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. rer. nat. Rainer Dahlhaus, der Universität Mannheim unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. rer. nat. Enno Mammen sowie der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. rer. nat. Jens Timmer sei für die engagierte Zusammenarbeit innerhalb des DFG-

Schwerpunktprogramms gedankt.

Herrn Prof. Dr. rer. soc., med. habil. Wolfgang H. R. Miltner und Herrn Prof. Dr. med., phil. habil. Thomas Weiß, Lehrstuhl für Biologische und Klinische Psychologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, gilt mein Dank für die Bereitstellung der LEP-Daten sowie die Unterstützung bei der Auswertung und Diskussion der Ergebnisse.

Für die Bereitstellung der fMRT-Daten und die Unterstützung bei deren Analyse sowie die intensiven Diskussionen zur Interpretation der Ergebnisse bedanke ich mich bei Herrn Dipl.-Ing. Torsten Wüstenberg, Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie an der Georg-August-Universität Göttingen.

Ein großes Dankeschön auch meinen Kolleginnen Dipl.-Math. oec. Claudia Hemmelmann und Dr.-Ing. Karin Schwab sowie meinen Kollegen Prof. Dr.-Ing. habil. Miroslav Galicki, Dipl.-Math. oec. Dirk Hemmelmann, Dr. rer. nat. Thomas Milde, Dipl.-Math. Peter Putsche und Dr. rer. nat. Mario Walther des Instituts für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation am Universitätsklinikum Jena, die mir mit Rat und Tat bei der Fertigstellung dieser Arbeit zur Seite gestanden haben. Ebenso danke ich meinen ehemaligen Kollegen Dr. rer. nat. Eva Möller und Dr. rer. nat. Matthias Arnold für ihre Hilfe während der methodischen Einarbeitung.

Meine Eltern haben mich stets liebevoll unterstützt und gefördert. Sie waren immer für mich da und haben mir Rückhalt gegeben. Hierfür möchte ich ihnen meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Von Herzen danken möchte ich schließlich meiner lieben Frau Marie für ihre Unterstützung, ihr Verständnis und ihre Geduld während der Anfertigung der Dissertation.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen und Stand der Forschung	3
2.1	Untersuchung von Interaktionen in gekoppelten Systemen	3
2.1.1	Physiologischer Hintergrund	3
2.1.1.1	Untersuchung von Interaktionen im mehrdimensionalen EEG während eines Aufmerksamkeitsparadigmas und einer Laserreizung	3
2.1.1.2	Untersuchung von Interaktionen im fMRT während self-paced finger tapping	7
2.1.2	Ungerichtete Interaktionsmaße	8
2.1.2.1	Korrelation	8
2.1.2.2	Kohärenz	9
2.1.2.3	Mutual entropy	12
2.1.3	Gerichtete Interaktionsmaße	14
2.2	Granger-Kausalität	15
2.2.1	Historie der Granger-Kausalität	16
2.2.2	Varianten der Granger-Kausalität	19
2.2.2.1	Granger-Kausalitätsindex	19
2.2.2.2	Directed transfer function	20
2.2.2.3	Partial directed coherence	22
2.2.2.4	Graphische Modelle	23
2.2.2.5	Zeitverzögerte mutual entropy und Transfer-Entropie . . .	24
2.2.3	Bivariate versus multivariate Granger-Kausalität	27
2.2.4	Vergleich der Granger-Kausalitäts-Konzepte	28
3	Zielstellung	30
3.1	Methodische Zielstellungen	30
3.2	Applikative Zielstellungen	31

4	Methoden zur Berechnung des Granger–Kausalitätsindex	32
4.1	Autoregressive Modellierung	33
4.1.1	Stationäres lineares AR–Modell versus zeitvariantes lineares AR–Modell	33
4.1.2	Schätzung zeitvarianter AR–Parameter — recursive least square Algorithmus	33
4.1.3	Verbesserung der Parameterschätzung mittels Multi–Trial–Ansatz .	35
4.1.4	Bestimmung der autoregressiven Modellordnung und des Adaptionsparameters	37
4.1.5	Definition des linearen GCI	41
4.1.6	Simulationen	43
4.1.6.1	Konvergenzverhalten des zeitvarianten GCI	43
4.1.6.2	Multivariater versus bivariater GCI	44
4.2	SETAR–Modellierung	48
4.2.1	Modell und Schätzer	49
4.2.2	Definition des zustandsabhängigen GCI	50
4.2.3	Simulationen	51
4.2.3.1	Bivariate Simulation	51
4.2.3.2	Trivariate Simulation	52
4.3	NARX–Modellierung	53
5	Verteilung des GCI unter der Nullhypothese H_0: GCI=0	56
5.1	Surrogate– bzw. Shuffle–Methode	56
5.2	Bootstrap–Methode	58
6	Datenmaterial und Datenvorverarbeitung	59
6.1	EEG während eines Aufmerksamkeitsparadigmas: Stroop–Test	59
6.2	Laser–evozierte Potentiale	60
6.3	BOLD–Antworten: self–paced finger tapping	62
7	Anwendung der entwickelten Verfahren	66
7.1	Ergebnisse der zeitvarianten GCI–Analyse	67
7.1.1	Studie zur Untersuchung des EEGs während eines Aufmerksamkeitsparadigmas: Stroop–Test	67
7.1.2	Studie zur Untersuchung von Laser–evozierten Potentialen	74
7.1.3	Studie zur Untersuchung von fMRT–Daten während eines motorischen Paradigmas: self–paced finger tapping	79

7.2	Ergebnisse der zustandsabhängigen GCI-Analyse für eine Studie zur Untersuchung von BOLD-Signalen während eines motorischen Paradigmas: self-paced finger tapping	82
8	Diskussion und Ausblick	87
8.1	Methodische Diskussion	88
8.1.1	Spezielle Aspekte bei der Anwendung der entwickelten Verfahren auf EEG-Daten	90
8.1.2	Spezielle Aspekte bei der Anwendung der entwickelten Verfahren auf fMRT-Daten	91
8.2	Diskussion der Applikationsergebnisse	93
8.2.1	EEG während des Stroop-Paradigmas	93
8.2.2	Laser-evozierte Potentiale	94
8.2.3	BOLD-Antworten: self-paced finger tapping	98
8.3	Ausblick	101
	Literaturverzeichnis	104
	Glossar	119

Kapitel 1

Einleitung

Die Einsatzgebiete der Biosignalverarbeitung reichen von der Diagnostik, der Therapieverlaufskontrolle und dem Monitoring im klinischen Alltag bis zur Analyse physiologischer und pathophysiologischer Zusammenhänge in der Forschung. Die Biosignalverarbeitung gehört zu den wesentlichen Triebkräften für Innovationen in der Medizinischen Informatik und biomedizinischen Technik. Sie beinhaltet das breite Spektrum von der Vorbereitung der Datenerhebung über die Entwicklung mathematischer Modelle und moderner Algorithmen zur Bestimmung geeigneter Parameter bis hin zur statistischen Auswertung dieser Parameter.

Durch die schnelle Entwicklung der Mess- und Rechentechnik steigen nicht nur Datenmengen und -modalitäten, sondern auch die Möglichkeiten der computergestützten Analysen, die die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Wissenschaftlern, wie Ingenieuren, Biologen, Mathematikern, Informatikern, Statistikern und Medizinern, erfordern. Heutzutage werden Biosignale mit einer hohen zeitlichen Auflösung analysiert. Wurden früher EEG-Ableitungen (EEG: Elektroenzephalogramm) mit 19 Elektroden und einer Abtastrate von 250 Hz durchgeführt, so sind es heute 128-kanalige EEG-Messungen mit zum Teil höheren Abtastraten. Das Bedürfnis nach multivariaten Analysemethoden steigt daher kontinuierlich, und die statistische Auswertung der gewonnenen Parameter erfordert multiple und globale Testverfahren. Die Fragestellungen ändern sich nicht nur hinsichtlich der erhöhten Anzahl von Parametern, sondern auch bezüglich deren qualitativer Aussagekraft. So werden sowohl die Aktivitäten der Prozesskomponenten als auch die funktionalen Zusammenhänge zwischen ihnen untersucht. Dynamische Zusammenhänge zwischen Prozesskomponenten werden mittels Korrelationsanalysen und Zusammenhänge im Frequenzbereich durch Kohärenzuntersuchungen ergänzt. Dabei wird die Dynamik der Prozesse durch den Einsatz zeitvarianter Verfahren berücksichtigt. Zeitvariante Korrelations- und Kohärenzanalysen sind jedoch nicht dazu geeignet, gerichtete Interaktionen zwischen zwei Signalkomponenten zu detektieren.

Eine Möglichkeit, gerichtete Beziehungen zu identifizieren, ist die Granger-Kausalität [72]. Die Granger-Kausalität (GK) kann durch die Vorhersagbarkeit einer Komponente eines mehrdimensionalen Signals \mathbf{y} beschrieben werden. Die Grundidee der GK zwischen zwei Komponenten y_1 und y_2 ist folgende: Ein Signal y_1 beeinflusst ein Signal y_2 dann, wenn durch die Kenntnis der Vergangenheit beider Signale y_1 und y_2 das Signal y_2 besser vorhersagt werden kann, als wenn nur die Vergangenheit von y_2 allein betrachtet wird. Aus diesem Ansatz heraus lassen sich unterschiedliche Methoden entwickeln (Kapitel 2.2).

Ein Anliegen dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die Vielfältigkeit der GK-Umsetzung zu erhalten (Abschnitt 2.2.2). Ein weiterer Schwerpunkt ist die Einführung eines GK-Konzepts, des Granger-Kausalitätsindex (GCI), welches die Umsetzung des GK-Prinzips durch die Varianz von Vorhersagefehlern realisiert (Kapitel 4). Dabei soll die GCI-Umsetzung verschiedenen physiologischen Erfordernissen genügen, wie zeitvarianten GK-Aussagen über dynamische Prozesse und/oder GK-Aussagen über Prozesse mit nichtlinearem Charakter (Abschnitt 2.1.1). Um die GCI-Analyse für diese Ansprüche statistisch abzusichern, sind rechenintensive Bootstrap- und Surrogate-Methoden notwendig (Kapitel 5).

Die Anwendung der entwickelten Verfahren (Kapitel 7) erfolgte anhand hochdimensionaler EEG-Signale mit hoher zeitlicher Auflösung, die aus Experimenten gewonnen wurden, welche komplexe kognitive Aufmerksamkeits- bzw. Schmerzverarbeitungsprozesse zur Grundlage hatten (Kapitel 6.1 bzw. 6.2). Des Weiteren wurde die Anwendbarkeit des GCI auf BOLD-Antworten (BOLD: blood oxygenation level dependent) eines fMRT-Signals (fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie) nach einer motorischen Fingerbewegung getestet (Abschnitt 6.3). Neben der Anwendung der entwickelten Methoden soll die Arbeit Anforderungen an die zu untersuchenden Biosignale analysieren, um die GCI-Methode bzw. ganz allgemein die Granger-Kausalität anwenden zu können (Unterkapitel 8.1).

Kapitel 2

Grundlagen und Stand der Forschung

2.1 Untersuchung von Interaktionen in gekoppelten Systemen

Die Untersuchung von Interaktionen in gekoppelten Systemen ist in vielen Bereichen der Forschung von Bedeutung, so z. B. in der Ökonomie, Physik oder Medizin. Dabei werden die Vernetzung, die Stärke, die Dynamik und die Richtung der Beziehungen innerhalb des Systems untersucht.

In dieser Arbeit werden gerichtete Interaktionen innerhalb von physiologischen Systemen untersucht. Hierbei soll unter einem physiologischen System die Gesamtheit von Komponenten verstanden werden, deren Auswertung einen physiologischen Prozess, wie z. B. die Schmerzverarbeitung im Gehirn, erklärt. Verschiedene *Signalmodalitäten* und *mathematische Analysemethoden* ermöglichen die Beschreibung der Eigenschaften physiologischer Systeme.

2.1.1 Physiologischer Hintergrund

2.1.1.1 Untersuchung von Interaktionen im mehrdimensionalen EEG während eines Aufmerksamkeitsparadigmas und einer Laserreizung

Das mehrdimensionale EEG erfasst die elektrische Aktivität verschiedener Areale der Hirnrinde. Der Psychiater Hans Berger leitete zum ersten Mal ein EEG von der Kopfhaut eines Menschen ab (veröffentlicht 1929). Beim EEG wird neuronale Massenaktivität mittels Elektroden an der Kopfoberfläche gemessen, indem Potentialdifferenzen zwischen zwei Elektroden erfasst werden [20].

Die Messung erfolgt mit einer Zeitauflösung im Millisekundenbereich und ermöglicht die Erfassung schnell ablaufender Gehirnprozesse. Damit erlauben mehrdimensionale EEG-Signale die Untersuchung von dynamischen Interaktionsprozessen zwischen Gehirnarealen der Hirnrinde mit hoher Zeitauflösung, wie z. B. gerichtete Interaktionsanalysen auf der Basis der Granger-Kausalität.

Die räumliche Auflösung einer EEG-Ableitung ist dagegen als gering zu bezeichnen. Um dennoch aus dem Oberflächen-EEG Erkenntnisse über Aktivitäten und Interaktionen tiefergelegener Gehirnareale zu gewinnen, werden zusätzlich Dipol-Quellenlokalisations-Methoden angewandt (Brain Electrical Source Analysis (BESA); [138]).

Die im Folgenden vorgestellten beiden EEG-Studien basieren auf EEG-Daten mit hoher zeitlicher Auflösung der Analysemethode (Abtastrate ≥ 250 Hz). Die EEG-Daten wurden mit Stimulusparadigmen gewonnen, die dynamische neuronale Prozesse zur Folge haben.

Aufmerksamkeitsparadigma: Stroop-Test

Der Stroop-Test ist ein Experiment, in dem die Farbe benannt werden muss, in der ein Farbwort geschrieben ist. Stimmen Farbe und lexikalische Bedeutung des Wortes nicht überein, so wird von der Konflikt- bzw. inkongruenten Situation gesprochen, bei Übereinstimmung von der kongruenten Situation. Durch den Stroop-Test wird ein kognitiver Prozess ausgelöst, bei dem schnell ablaufende Änderungen gerichteter Interaktionen zwischen den Kortexarealen zu erwarten sind.

Anwendung fand der Stroop-Test in Studien, bei denen es um selektive Aufmerksamkeit geht. Dabei wurde auf der Grundlage von MRT-Daten festgestellt, dass der Test sensitiv gegenüber Läsionen präfrontaler Kortexregionen ist [156]. Mittels PET- (Positronen-Emissions-Tomographie) und fMRT-Untersuchungen wurde diese Erkenntnis bestätigt. Es konnte gezeigt werden, dass während der inkongruenten Bedingung eine erhöhte Aktivierung in den frontalen Gehirnregionen des ACC (engl. anterior cingulate cortex) und DLPFC (engl. dorsolateral prefrontal cortex) vorliegt (vgl. z. B. [123, 16, 149, 29, 28, 14, 112]). In diesen Bereichen wurden Netzwerkstrukturen detektiert, die insbesondere in der inkongruenten Situation aktiviert sind. ACC und DLPFC sind wichtige Bestandteile dieses Netzwerkes. Sie dienen zur Kontrolle der selektiven Aufmerksamkeit.

MacDonald und Mitarbeiter [112] unterschieden die einzelnen Aufgaben der verschiedenen Bereiche des frontalen Kortex. In dieser Studie wurde gezeigt, dass der DLPFC die Vorbereitung der Benennung der Farbe des Farbwortes entscheidend kontrolliert. Der ACC ist im Gegensatz zum DLPFC in der Antwortphase stärker involviert, insbesondere in der inkongruenten Situation.

Für die posterioren Areale gaben verschiedene Autoren Hinweise, dass während der inkongruenten Situation in den posterior cingulären und anderen posterioren Regionen Veränderungen des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) vorliegen [16, 29]. Insbesondere während der inkongruenten Situation sind diese Areale aktiviert [13]. In [13] erfolgten dazu in einer fMRT-Studie Untersuchungen zur visuellen und räumlichen Aufmerksamkeit mit Hilfe des Stroop-Paradigmas.

In einer EEG-Studie zeigten West und Bell [164] nicht nur eine Erhöhung der Alpha-Leistung (8–10 Hz) in den mittleren und lateral frontalen, sondern auch in den parietalen Regionen. Diese Autoren begründeten die erhöhte Aktivierung des parietalen Kortex mit der Interaktion zwischen präfrontalen und parietalen Regionen.

Ilan und Polich [92] fanden in einer weiteren EEG-Studie heraus, dass sich die P300-Latenzen (charakteristische positive Komponente im EEG ca. 300 ms nach einem Stimulus) zwischen der kongruenten und inkongruenten Bedingung nicht unterscheiden. Sie gaben damit einen Hinweis, dass die längere Reaktionszeit bei der inkongruenten Situation mit der Übersetzung des Stimulus- in den Antwort-Code zu begründen ist, d. h. mit einem zusätzlichen oder länger wirkenden kognitiven Prozess 300 ms nach der Wortdarbietung.

In einer EEG-Studie von Schack und Mitarbeitern [134] wurden diese späteren kognitiven Verarbeitungsprozesse mittels zeitvarianter Kohärenzanalyse bestätigt. In diesen Studien wurden im Zeitintervall von 400 ms nach dem Stimulus bis zum Ende der Verarbeitung nicht nur erhöhte ungerichtete Interaktionen zwischen den Signalen der Elektroden des frontalen Kortex festgestellt, sondern auch zwischen den Elektroden für den frontalen bzw. parietalen Kortex.

Schmerzverarbeitung nach Laserreizung

Die von der „International Association for the Study of Pain“ (IASP; 1979) veröffentlichte Definition von Schmerz lautet: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit den Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“ Weiterhin beschrieb die IASP 1994: „Schmerz ist immer subjektiv.“ Die Repräsentationen der Schmerzverarbeitung im Gehirn sind veränderlich. Sie werden durch Erwartungen, Erfahrungen, Bewältigungsstrategien, Lernprozesse und chronische Schmerzen modifiziert.

Schmerz resultiert aus der Aktivität verschiedener neuronaler Strukturen unseres Gehirns [2, 34, 125, 128, 129]. Dabei wird von einem komplizierten räumlichen und zeitlichen, aber gut abgestimmten Zusammenspiel verschiedener neuronaler Module im Gehirn ausgegangen, um den Schmerzreiz einerseits zu registrieren und andererseits auszuwerten.

Die wichtigsten zentralnervösen Strukturen der Schmerzverarbeitung sind neben Rückenmark und Hirnstamm Thalamus, primärer (S1) und sekundärer (S2) somatosensorischer Kortex, Insula (Insel), cingulärer und präfrontaler Kortex.

Bildgebende Verfahren mit einer hohen räumlichen Auflösung, wie PET oder fMRT, zeigten bei einer Schmerzreizung deutlich die Aktivierung von S2, der Insula und des ACC [2, 125]. Weniger konsistent war die Lokalisierung der Aktivierung von Thalamus, S1 (kontralateral) und des präfrontalen Kortex sowie anderer kortikaler Areale [125, 152]. Ein Nachteil der fMRT- und PET-Methode ist die begrenzte zeitliche Auflösung.

Mittels elektrokortikographischer (ECoG), elektroenzephalographischer (EEG), magnetoenzephalographischer (MEG) sowie intrakortikaler Messungen lässt sich die Schmerzverarbeitung im Millisekundenbereich untersuchen [162, 163]. Diese Messmodalitäten ermöglichen die Detektion dynamischer Interaktionen zwischen relevanten Regionen mit Hilfe zeitvarianter Korrelations-, Kohärenz- oder Granger-Kausalitätsanalysen.

In verschiedenen Studien zeigte sich, dass die Aktivierung involvierter Gehirnareale auf einen Schmerzreiz sowohl in paralleler als auch in sequentieller Reihenfolge erfolgt [2, 125, 128, 129, 151]. Dabei existieren verschiedene Theorien über die zeitliche Abfolge der Aktivierung (vgl. [128, 129] versus [2] versus [34, 35, 62]), obwohl die zuerst stattfindende Aktivierungskette der Schmerzregistrierung — Thalamus, dann S1 und S2, dann Insula und posterior parietaler Kortex — in der Literatur weitgehend akzeptiert ist [128, 129, 2, 130, 152, 151]. Übereinstimmung besteht darin, dass die Insula- und ACC-Areale wesentliche Aufgaben bei der Schmerzverarbeitung übernehmen. So interagiert die Insula intensiv mit dem limbischen System, z. B. dem ACC, der für die emotionale Färbung des Schmerzempfindens verantwortlich ist [130, 152, 151]. Dabei werden im Wesentlichen Interaktionen von der Insula zum ACC beschrieben [128, 129], wobei die Aktivierungen des ACC und der Insula auch durch Thalamus bzw. dem Hirnstamm hervorgerufen werden können [151, 2].

Ein Grund für die unterschiedliche temporale und spatiale Aktivierung ist die Abhängigkeit der Schmerzverarbeitung von der Art und Stärke des Reizes. So ist die starke Aktivierung von S1 bei mechanischen und elektrischen Reizdarbietungen eindeutig. Dagegen ist die Aktivierung von S1 bei thermischen Reizen Gegenstand der Diskussion. Die Aktivierung von S1 ist von der Reizintensität und Reizdichte der Darbietung abhängig [2, 125]. Weiterhin zeigten intrakortikale Ableitungen der Antworten evozierter Laser-Hitze-Reize, dass die Aktivierung von S1 nicht der Aktivierung von S2 vorausgeht. Stattdessen zeigte sich, dass zunächst die Aktivierung von S2 und der dorsalen Insula erfolgt, dann erst die von S1 [2, 62, 119, 120]. In [2] wurde darüber hinaus die Hypothese aufgestellt, dass S2 das Areal S1 aktiviert und nicht umgekehrt.

2.1.1.2 Untersuchung von Interaktionen im fMRT während self-paced finger tapping

Mit dem EEG lassen sich elektrische kortikale Aktivitäten mit hoher zeitlicher Auflösung messen. Ein Nachteil dieser Messmethode ist die räumliche Auflösung. Das fMRT dagegen ist eine Messmethode mit einer hervorragenden räumlichen Auflösung, die sich bei Einschränkung der Schichtanzahl mit einer guten zeitlichen Auflösung realisieren lässt.

Beim fMRT werden regionale Änderungen des Blutflusses und der Sauerstoffversorgung im Gewebe, d. h. Veränderungen in der intravaskulären Konzentration des Desoxyhämoglobins, ausgenutzt. Diese hämodynamische Änderung wird als BOLD-Effekt bezeichnet und wurde erstmals von Ogawa et al. [118] am Gehirn der Ratte beschrieben. Der BOLD-Effekt lässt sich durch eine Bilderfolge (Scans) darstellen.

Ein durch eine veränderte Hirnfunktion erzeugter positiver BOLD-Effekt wurde erstmals 1992 von mehreren Arbeitsgruppen beschrieben [12, 21, 58, 102]. Dabei wurde insbesondere ein MRT-Signalanstieg bei visueller Stimulation beobachtet.

Durch die fortschreitende technische Entwicklung und selektive räumliche Untersuchungen (z. B. eine Aufnahmeschicht) sind gegenwärtig Messungen mit einer Wiederholungsrate von größer als 5 Hz bzw. einer *time to repetition* (TR) von kleiner als 200 ms möglich. Derartige fMRT-Daten (fast fMRI, single shot fMRI) eignen sich, um Interaktionen zwischen den Signalkomponenten zu detektieren.

Self-paced finger tapping

Finger tapping ist ein motorisches Experiment, bei dem Versuchspersonen eine Fingerbewegung durchführen müssen. Dabei wird unterschieden, ob die Fingerbewegung unmittelbar nach einem externen Triggersignal ausgeführt wird oder ob die Versuchspersonen selbst entscheiden können, wann sie den Fingertap nach einem Triggersignal ausführen wollen (self-paced finger tapping).

Bei Untersuchungen der motorischen Areale bei Bewegungen war der Fokus von Studien auf den primären Motorkortex (M1) und den supplementär motorischen Kortex (SMA) gerichtet (vgl. z. B. [7, 93, 8, 145]). Dabei wurde die spezielle Rolle des anterioren SMA bzw. prä-supplementär motorischen Kortex (preSMA) vor dem eigentlichen Fingertap zur Planung der Bewegung hervorgehoben (vgl. z. B. [104, 37, 39]). Der preSMA realisiert entsprechend einem Bereitschaftspotential [145] bzw. Bereitschafts-BOLD [53, 38] eine Voraktivierung vor der eigentlichen Ausführung der Bewegung.

Viele Studien untersuchten die zeitliche Aktivierungsreihenfolge der Areale preSMA, SMA und M1 während des Experimentes. So wurde von Lee et al. [104] in einer fMRT-Studie eine frühe Aktivierung des preSMAs vor der eigentlichen Fingerbewegung beschrie-

ben, die der Aktivierung des posterioren SMA und M1 vorausgeht. In [159] wurde eine fMRT-Studie beschrieben, bei der mittels Kreuzkorrelation eine signifikante frühere Aktivierung des rostralen SMA vor M1 im fMRT festgestellt worden ist. Diese frühere Aktivierung war bei spontanem bzw. self-paced finger tapping stärker als bei Fingerbewegung unmittelbar nach externem Triggersignal.

Kasess et al. [99] untersuchten in einer weiteren fMRT-Studie Forward-Feedback-Interaktionen mit Hilfe von Dynamic Causal Modelling (DCM; [60]). Durch Anpassung verschiedener Interaktionsmodelle an die hämodynamischen Antworten konnte die Rückkopplung $\text{SMA} \leftarrow \text{M1}$ bestätigt werden.

2.1.2 Ungerichtete Interaktionsmaße

In diesem Abschnitt werden drei Methoden vorgestellt, die die Untersuchung ungerichteter Interaktionen zwischen zwei Komponenten X und Y innerhalb eines mehrdimensionalen gekoppelten Systems ermöglichen. Diese Methoden sind: Korrelation, Kohärenz und die mutual entropy (ME). Die ersten beiden Interaktionsmaße beschreiben lineare Zusammenhänge zwischen zwei Systemkomponenten X und Y . Die mutual entropy beschreibt Zusammenhänge auf der Basis des Informationsgehalts von X und Y .

Zuerst soll auf die (Kreuz-) Korrelation und Kohärenz eingegangen werden. Beide Maße sind in der Signalanalyse eng miteinander verbunden. Korrelation beschreibt lineare Zusammenhänge innerhalb des Analysebereichs zwischen zwei Signalen, und die Kohärenz kann als quadrierter linearer Kreuzkorrelationskoeffizient für jede Frequenzkomponente des Signals aufgefasst werden. Die Kohärenz hat in der Biosignalverarbeitung oftmals einen höheren Stellenwert als die Korrelation, da Frequenzbänder bzw. Signalrhythmen untersucht werden können.

2.1.2.1 Korrelation

Die Korrelation wird für zwei Zufallsvariable X und Y nach Pearson durch den Korrelationskoeffizienten

$$r_{X,Y} = \frac{E[(X - E[X])(Y - E[Y])]}{\sqrt{E[(X - E[X])^2]} \sqrt{E[(Y - E[Y])^2]}} \quad (2.1)$$

$$= \frac{\text{Cov}(X, Y)}{\sqrt{\text{Var}(X)} \sqrt{\text{Var}(Y)}} \in [-1, 1] \quad (2.2)$$

definiert. In den Gleichungen (2.1) bzw. (2.2) steht $E[X]$ für den Erwartungswert, $\text{Var}(X)$ für die Varianz von X und $\text{Cov}(X, Y)$ für die Kovarianz zwischen X und Y . Der Wert für $r_{X,Y}$ gibt den Grad des linearen Zusammenhanges zwischen X und Y an. Eine Korrelation

zwischen zwei Zufallsvariablen X und Y kann unter Umständen auf einen gemeinsamen Einfluss einer dritten Zufallsvariable Z zurückgeführt werden. Das Konzept der partiellen Korrelation

$$r_{X,Y|Z} = \frac{r_{X,Y} - r_{X,Z}r_{Y,Z}}{\sqrt{1 - r_{X,Z}^2}\sqrt{1 - r_{Y,Z}^2}} \quad (2.3)$$

berücksichtigt diesen Effekt. Der bedingte Korrelationskoeffizient $r_{X,Y|Z}$ in Gleichung (2.3) gibt den Grad des linearen Zusammenhanges zwischen X und Y unter Berücksichtigung von Z wieder.

In der Signal- bzw. Systemanalyse wird die Korrelation zwischen zwei kontinuierlichen Leistungssignalen $\{x(t)\}_{t=-\infty}^{\infty} = x$ und $\{y(t)\}_{t=-\infty}^{\infty} = y$ eines z. B. bivariaten stationären Prozesses $\mathbf{X} = (X, Y)^T$ über die Kreuzkorrelationsfunktion

$$R_{x,y}(\tau) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_{-\frac{T}{2}}^{\frac{T}{2}} x(t)y(t+\tau) dt \quad (2.4)$$

berechnet, wobei T das Analysezeitfenster und τ eine Zeitverschiebung darstellen. Für zeitdiskrete Signale muss (2.4) mittels $\{x(t_n)\}_{n=1,\dots,N}$ bzw. $\{y(t_n)\}_{n=1,\dots,N}$ geschätzt werden, d. h. mit einer endlichen Folge von N Abtastwerten der Signale x und y (vgl. z. B. [100]). Gleichung (2.4) entspricht einer Faltung von x mit y , für die $R_{x,y}(\tau) = R_{y,x}(-\tau)$ gilt. Durch Substitution von y durch x leitet sich aus (2.4) die Autokorrelationsfunktion ab.

2.1.2.2 Kohärenz

Da der Begriff der Kohärenz allgemein als Zusammenhang bezeichnet und in jedem Wissensgebiet speziell definiert wird, soll an dieser Stelle nur von der Kohärenz in der Signal- bzw. Systemanalyse gesprochen werden. Sie ist eng mit der Korrelation verbunden. Sie wird „klassisch“ über die Fouriertransformierte (FT) der Kreuzkorrelationsfunktion (2.4), dem komplexwertigen Kreuzleistungs(dichte)spektrum

$$S_{x,y}(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} R_{x,y}(\tau) \exp\{-i\omega\tau\} d\tau, \text{ mit } i=\sqrt{-1} \quad (2.5)$$

von $\{x(t)\}_{t=-\infty}^{\infty} = x$ und $\{y(t)\}_{t=-\infty}^{\infty} = y$ definiert, wobei $\omega = 2\pi f$ gilt.

Die Kohärenz

$$\text{Coh}_{x,y}^2(\omega) = \frac{|S_{x,y}(\omega)|^2}{S_{x,x}(\omega)S_{y,y}(\omega)} \in [0, 1] \quad (2.6)$$

ergibt sich dann aus dem Betragsquadrat des Kreuzleistungsspektrums $S_{x,y}(\omega)$ und den reellwertigen Autoleistungsspektren $S_{x,x}(\omega)$ bzw. $S_{y,y}(\omega)$.

Analog zur Korrelation kann der Einfluss einer dritten Signalkomponente $\{z(t)\}_{t=-\infty}^{\infty} = z$ Kohärenz zwischen x und y vortäuschen. Eine zu Gleichung (2.3) entsprechende Definition der partiellen Kohärenz löst dieses Problem. Diese wird über das normierte partielle Kreuzleistungsspektrum

$$S_{x,y|z}(\omega) = S_{x,y}(\omega) - S_{x,z}(\omega)S_{z,z}(\omega)^{-1}S_{z,y}(\omega) \quad (2.7)$$

durch

$$\text{Coh}_{x,y|z}^2(\omega) = \frac{|S_{x,y|z}(\omega)|^2}{S_{x,x|z}(\omega)S_{y,y|z}(\omega)} \in [0, 1] \quad (2.8)$$

definiert.

Durch die zusätzliche Betrachtung der Phase zwischen x und y mittels

$$\phi_{x,y}(\omega) = \arctan \frac{\text{Im } S_{x,y}(\omega)}{\text{Re } S_{x,y}(\omega)} \quad (2.9)$$

lässt sich eine Art Orientierung der Interaktion aus (2.6) angeben [166]. Die Kohärenz zwischen zwei Signalen in Kombination mit der Angabe der Phase (voreilend, nacheilend) wird somit zu einem *orientierten Interaktionsmaß*.

Berechnung der Kohärenz mittels parametrischer Modelle

Die bisherige Betrachtung der Kohärenz erfolgte über die Fouriertransformation. Eine Alternative zur FT-basierten Spektralanalyse bieten parametrische Verfahren auf der Basis von AR(MA)-Modellen (AR: autoregressive; MA: moving average). Ohne Beeinträchtigung der Allgemeinheit soll die parametrische Kohärenz auf der Grundlage von AR-Modellen hergeleitet werden. Sei

$$\mathbf{Y}(t_n) = \sum_{r=1}^p \mathbf{A}_r \mathbf{Y}(t_{n-r}) + \mathbf{E}(t_n) \quad (2.10)$$

ein AR-Modell für ein zeitdiskretes M -dimensionales Signal $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_M)^\top$ mit N Abtastpunkten. Dabei ist p die Modellordnung, $\{\mathbf{E}(t_n)\}_{n=1}^N$ ein M -dimensionaler stochastischer Prozess von unkorrelierten Zufallsvariablen mit Erwartungswert Null und konstanter Varianz (Weißes Rauschen), $\{\mathbf{Y}(t_n)\}_{n=1}^N$ der M -dimensionale Modellprozess sowie \mathbf{A}_r $M \times M$ -Matrizen der autoregressiven Parameter. Ein AR-Modell (2.10) lässt sich als ein

System, genauer als ein IIR-Filter (IIR: infinite impulse response), beschreiben, an dessen Eingang Weißes Rauschen liegt und an dessen Ausgang das Systemsignal abgenommen werden kann, das bei entsprechender Wahl der AR-Parameter einem gemessenen Signal (Originalsignal) \mathbf{x} bis zu den Momenten zweiter Ordnung entspricht (*Generator-Prinzip* [82]).

Die Parameter werden mit entsprechenden Schätzalgorithmen auf Grundlage eines Messsignals geschätzt. Dazu ist das System des AR-Generators (2.10) in umgekehrter Richtung zu betrachten und das Modellsignal mit dem Messsignal auszutauschen, d. h. das Messsignal wird zum Eingangssignal, und am Ausgang resultiert Weißes Rauschen. Das entsprechende System

$$\hat{\mathbf{E}}(t_n) = \mathbf{Y}(t_n) - \sum_{r=1}^p \hat{\mathbf{A}}_r \mathbf{Y}(t_{n-r}) \quad (2.11)$$

ist der so genannte *AR-Analysator* [82]. Für stationäre Prozesse lassen sich die Yule-Walker-Gleichungen zur Schätzung der Modellparameter benutzen (vgl. z. B. [30, 100, 82]).

Die an \mathbf{x} angepassten Modellparameter sowie die Frequenztransformation

$$\hat{\mathbf{A}}(f) = \mathbf{I}_M - \sum_{r=1}^p \hat{\mathbf{A}}_r \exp\{-i2\pi fr\} \quad (2.12)$$

ermöglichen die Berechnung der Übertragungsfunktion

$$\mathbf{H}(f) = \hat{\mathbf{A}}^{-1}(f), \quad (2.13)$$

wobei \mathbf{I}_M die M -dimensionale Einheitsmatrix ist und $i = \sqrt{-1}$ gilt. Aus systemtheoretischer Sicht beschreibt $\mathbf{H}(f)$ das Übertragungsverhalten des Systems und entspricht der AR-Generator-Funktion [82].

Mittels der Kovarianzmatrix des Weißen Rauschprozesses

$$\mathbf{\Sigma} = \begin{pmatrix} \sigma_{11}^2 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \sigma_{22}^2 & \cdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & \sigma_{MM}^2 \end{pmatrix} \quad (2.14)$$

und $\mathbf{H}(f)$ ergibt sich für die Kreuzleistungs- bzw. Spektralmatrix

$$\mathbf{S}(f) = \mathbf{H}(f) \mathbf{\Sigma} (\mathbf{H}^*)^T(f), \quad (2.15)$$

wobei $\mathbf{H}^*(f)$ die komplex Konjugierte von $\mathbf{H}(f)$ ist.

Die Komponenten von

$$\mathbf{S}(f) = \begin{pmatrix} S_{11}(f) & S_{12}(f) & \cdots & S_{1M}(f) \\ S_{21}(f) & S_{22}(f) & \cdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ S_{M1}(f) & \cdots & \cdots & S_{MM}(f) \end{pmatrix} \quad (2.16)$$

ermöglichen die Berechnung der Kohärenz zwischen der i -ten und j -ten Komponente eines M -dimensionalen Signals

$$\text{Coh}_{ij}^2(f) = \frac{|S_{ij}(f)|^2}{S_{ii}(f)S_{jj}(f)} \in [0, 1] ; i, j \in \{1, \dots, M\} . \quad (2.17)$$

Analog zu (2.9) ergibt sich für die Berechnung der Phase zwischen der i -ten und j -ten Signalkomponente

$$\phi_{ij}(f) = \arctan \frac{\text{Im } S_{ij}(f)}{\text{Re } S_{ij}(f)} . \quad (2.18)$$

Für die weiteren Betrachtungen von AR-Prozessen soll für die Modellierung eines zeitdiskret abgetasteten Signals $\{x(t_n)\}_{n=1, \dots, N}$ die Vereinfachung $n = t_n$ gelten.

Die Berechnung der parametrischen Kohärenz erfolgt über zeitinvariante AR-Modelle. AR(MA)-Modelle können auch zeitvariant umgesetzt werden [136]. Dadurch kann eine zeitvariante Kohärenz realisiert werden, die sich an dynamische Änderungen des Prozesses anpasst.

2.1.2.3 Mutual entropy

Die *mutual entropy* (ME) ist ein informationstheoretisches Maß, um ungerichtete Interaktionen zwischen zwei Prozessen X und Y zu beschreiben. Bevor die ME definiert wird, sollen notwendige informationstheoretische Grundbegriffe kurz erläutert werden. In der Informationstheorie wird im Wesentlichen Shannons Entropiedefinition genutzt. Diese Entropie ist ein Maß für die Information, die im Mittel erwartet wird, um einen stochastischen Prozess X beschreiben zu können. Sie wird durch

$$H(X) = - \sum_{l=1}^L p(\kappa_l) \log p(\kappa_l) \quad (2.19)$$

definiert. Dabei darf X nur eine endliche Menge von Zuständen aus $I = \{\kappa_1, \dots, \kappa_L\}$ annehmen. Der Ausdruck $p(\kappa_l)$ steht für die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Zustand κ_l auftritt. Es gilt also $\sum_{l=1}^L p(\kappa_l) = 1$. Der Übersichtlichkeit wegen wird für einen Zustand κ_l aus I nur κ verwendet. Die Definition der Entropieberechnung in (2.19) wird durch diese Vereinfachung zu

$$H(X) = - \sum_{\kappa \in I} p(\kappa) \log p(\kappa) . \quad (2.20)$$

Die Definition der Entropie lässt sich auf zwei Zufallsprozesse X und Y mit den zusätzlichen Zuständen $J = \{\lambda_1, \dots, \lambda_{L'}\}$ von Y erweitern. Für die erwartete Information des gemeinsamen Auftretens von X und Y gilt dann

$$H(X, Y) = - \sum_{\kappa \in I} \sum_{\lambda \in J} p(\kappa, \lambda) \log p(\kappa, \lambda) . \quad (2.21)$$

Dabei ist $p(\kappa, \lambda)$ die Wahrscheinlichkeit, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt die Zustände κ für den Prozess X und λ für den Prozess Y gemeinsam beobachtet werden. Es gelten für die gemeinsamen Wahrscheinlichkeiten $p(\kappa, \lambda)$ die Zusammenhänge $\sum_{\kappa \in I} p(\kappa, \lambda) = p(\lambda)$ bzw. $\sum_{\lambda \in J} p(\kappa, \lambda) = p(\kappa)$. Eine Erweiterung von (2.21) auf mehr als zwei Zufallsprozesse ist möglich.

Für die Untersuchung von Abhängigkeiten zwischen zwei Prozessen X und Y lässt sich ausnutzen, dass $p(\kappa, \lambda) = p(\kappa)p(\lambda)$ gilt, wenn X und Y unabhängig voneinander sind. Die Entropie in Gleichung (2.21) lässt sich dann in die Einzelentropien $H(X, Y) = H(X) + H(Y)$ aufspalten. Daraus kann $H(X, Y) \leq H(X) + H(Y)$ und damit die mutual entropy

$$\text{ME}(X, Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y) \quad (2.22)$$

abgeleitet werden. Dieses Maß gibt den eventuellen Informationsgewinn an, wenn zusätzlich zum Prozess X (bzw. Y) ein Prozess Y (bzw. X) mitbeobachtet wird. Mit den Definitionen (2.20), (2.21) und (2.22) lassen sich nützliche Eigenschaften der ME ableiten [141, 140]:

- Bei Unabhängigkeit zwischen X und Y gilt $\text{ME}(X, Y) = 0$.
- Wenn Y von X abhängig ist, gilt $\text{ME}(X, Y) = H(Y)$ bzw. wenn X von Y abhängig ist, $\text{ME}(X, Y) = H(X)$.
- $\text{ME}(X, Y)$ und $H(X, Y)$ sind symmetrisch. Daher sind beide Maße nicht geeignet, die Richtung der Kopplung zwischen X und Y zu untersuchen.

Eine alternative Herleitung der mutual entropy $ME(X, Y)$ beruht auf der so genannten Kullback–Leibler–Divergenz bzw. –Entropie [101]. Die Kullback–Leibler–Divergenz ist ein Maß, das den Unterschied zwischen zwei Verteilungen beschreibt (vgl. z. B. [22]).

Die Kullback–Leibler–Divergenz wird durch

$$K(X) = \sum_{\kappa \in I} p(\kappa) \log \frac{p(\kappa)}{q(\kappa)} \quad (2.23)$$

definiert. Der Unterschied zwischen $q(\kappa)$ und $p(\kappa)$ kann als Abstand zwischen den beiden Wahrscheinlichkeitsverteilungen oder auch als überschüssige Information von $p(\kappa)$ gegenüber $q(\kappa)$ beschrieben werden. Wenn $K(X)=0$ gilt, dann sind beide Wahrscheinlichkeitsverteilungen p und q identisch.

Die ME beschreibt den eventuellen Überschuss an Information, der aus der Summe der univariaten Entropien $H(X)$ und $H(Y)$ gegenüber der gemeinsamen Entropie $H(X, Y)$ resultiert (vgl. dazu (2.22)). Mit der Definition der Kullback–Leibler–Divergenz (2.23) lässt sich die mutual entropy durch

$$ME(X, Y) = \sum_{\kappa \in I} \sum_{\lambda \in J} p(\kappa, \lambda) \log \frac{p(\kappa, \lambda)}{p(\kappa)p(\lambda)} \quad (2.24)$$

angeben. Damit wird der Unterschied zwischen $p(\kappa, \lambda)$ und $p(\kappa)p(\lambda)$ beschrieben. Da die Gleichheit nur bei Unabhängigkeit zwischen X und Y gilt, beschreibt (2.24) die Abweichung von der Unabhängigkeitsannahme zwischen X und Y .

Die Berechnung der ME zwischen Zufallsprozessen ist relativ einfach und intuitiv nachvollziehbar, wenn die Wahrscheinlichkeitsverteilungen bzw. Dichten der Zustände der Zufallsprozesse bekannt sind. Um die Zustände der Zufallsprozesse zu bestimmen, werden z. B. Einbettungsverfahren genutzt. Die Wahrscheinlichkeitsverteilungen lassen sich durch geeignete Schätzalgorithmen ermitteln [63, 98, 141, 140].

2.1.3 Gerichtete Interaktionsmaße

Im vorhergehenden Abschnitt 2.1.2 wurden Methoden vorgestellt, mit denen sich Beziehungen zwischen Komponenten eines mehrdimensionalen Prozesses untersuchen lassen. Diese eventuell festgestellten Beziehungen lassen keine Aussagen über die Richtung der Interaktionen zwischen den Komponenten zu. Um gerichtete Interaktionen innerhalb eines mehrdimensionalen Prozesses zu untersuchen, existieren unterschiedliche methodische Ansätze. Viele dieser Methoden basieren auf dem Prinzip der Granger–Kausalität (GK) und werden im nächsten Abschnitt ausführlich beschrieben. Deshalb sollen an dieser Stelle die Methoden nur benannt werden:

- *Granger-Kausalitätsindex* (GCI)

Der GCI beruht auf der Betrachtung der Varianz der Vorhersagefehler von Modellprozessen mit verschiedenen Vergangenheitsannahmen. Mit dem GCI lassen sich frequenzunabhängige gerichtete Interaktionen untersuchen.

- *Directed transfer function* (DTF)

Die DTF ist eine modellbasierte, frequenzselektive Methode, um gerichtete Interaktionen zwischen Komponenten eines mehrdimensionalen Prozesses zu untersuchen.

- *Partial directed coherence* (PDC)

Die PDC ist wie die DTF eine modellbasierte Methode, um gerichtete Beziehungen im Frequenzbereich zu analysieren. Im Gegensatz zur DTF werden bei der PDC Fremdeinwirkungen anderer Prozesskomponenten berücksichtigt.

- *Zeitverzögerte mutual entropy* und *transfer entropy*

Beide Ansätze sind modellfreie informationstheoretische Verfahren, um den Informationsfluss zwischen Komponenten eines mehrdimensionalen Prozesses zu bestimmen.

Für „gerichtete Interaktionen“ bzw. „gerichtete Beziehungen“ werden in der Literatur häufig folgende Begriffe als Synonyme verwendet:

- Gerichteter Informationsfluss und Informationstransfer

Diese Begriffe sind für Analysen geeignet, die auf informationstheoretischen Methoden basieren.

- „kausale“ Beziehung

Die Kausalität beschreibt das Ursache–Wirkung–Prinzip.

- Granger-kausale Beziehung

Dieser Begriff schränkt den Begriff der Kausalität auf das Vorhersagbarkeitsprinzip nach Granger [72] ein.

2.2 Granger–Kausalität

Kausalität wird allgemein durch das Ursache–Wirkung–Prinzip definiert. Die Granger-Kausalität ist eine spezielle Form von Kausalität. Das Grundprinzip der GK ist die statistische Vorhersagbarkeit. Diese beruht auf der Schätzung von Verteilungsparametern eines Zufallsprozesses aus Informationen verschiedener Vergangenheitsannahmen. Das hier betrachtete GK-Prinzip besagt, dass ein Zufallsprozess X einen anderen Zufallsprozess Y beeinflusst (Notation: $X \Rightarrow Y$), wenn die in der Vergangenheit liegenden Beobachtungen

von X und Y Informationen enthalten, mit denen Y besser vorhergesagt werden kann, als wenn nur die in der Vergangenheit liegenden Beobachtungen von Y allein berücksichtigt werden.

Quantifizieren lässt sich die eventuell bessere Vorhersage von Y unter der zusätzlichen Berücksichtigung der Vergangenheit von X durch eine geringere Varianz der Vorhersagefehler. Eine andere Möglichkeit ist die Beschreibung der GK mittels der formalen Definition bedingter Wahrscheinlichkeiten [73, 55]. Vergrößert sich die Wahrscheinlichkeit einer Realisierung von Y mit Informationen über X , so besteht ein Granger-kausaler Zusammenhang von X auf Y .

Anwendung findet die GK unter anderem auf dem Gebiet der Zeitreihenanalyse in der Ökonomie (z. B. Beeinflussung des Aktienmarktes durch verschiedene Faktoren; vgl. z. B. [43, 146]) oder in der Hirnforschung (vgl. z. B. [69, 9, 86, 88, 6]).

2.2.1 Historie der Granger-Kausalität

Der Ursprung des Begriffs der GK liegt in der Ökonomie [72]. Die GK wurde für die Zusammenhangsanalyse und Vorhersage von multivariaten ökonomischen Prozessen, wie z. B. Bewegungen auf dem Aktienmarkt, eingeführt.

Zuerst wurden die Rahmenbedingungen analysiert, in denen von GK bzw. von Nicht-Kausalität gesprochen werden darf [91, 73, 74, 55, 56]. In [73] erfolgten beispielsweise Einschränkungen für lineare Vorhersagevariablen. So lassen sich z. B. Aussagen über die gegenseitige Beeinflussung zweier Variablen machen, die Linearkombinationen von deterministischen Komponenten sind. Jedoch können keine Aussagen hinsichtlich der gegenseitigen Beeinflussung zwischen diesen deterministischen Komponenten selbst erfolgen.

Innerhalb des Vorhersagbarkeitskonzepts nach Granger entwickelte Geweke eine Größe zur Beschreibung linearer Abhängigkeit [67, 68]. Er definiert lineare Abhängigkeit zwischen zwei Zeitreihen X und Y als eine Größe, welche sich aus der Summe der linearen „Rückkopplung“ (nach Geweke „feedback“) von X zu Y , der linearen „Rückkopplung“ von Y zu X und der momentanen linearen „Rückkopplung“ zusammensetzt. Lineare „Rückkopplung“ nach Geweke bedeutet dabei die Analyse wechselseitiger Beeinflussungen zwischen X und Y auf der Basis linearer Modelle. Momentane lineare „Rückkopplung“ ist mit ungerichteter gegenseitiger Beeinflussung zwischen X und Y gleichzusetzen. Diese liegt nicht vor, wenn X und Y (partiell) unkorreliert sind. In [67] wurde weiterhin eine Zerlegung der linearen „Rückkopplung“ in Frequenzkomponenten vorgeschlagen, die die Grundlage für spätere frequenzabhängige Varianten der GK bildete.

Erste Anwendungen des Konzepts der GK auf hirnelektrische Daten finden sich in

den Arbeiten von Kaminski und Blinowska [94], Baccala und Sameshima [10, 9] sowie von Bernasconi und König [17, 18]. Bernasconi und König untersuchten gerichtete Interaktionen zwischen verschiedenen Gehirnarealen des visuellen Kortex von Katzen. Kaminski und Blinowska [94] bzw. Baccala und Sameshima [10, 9] nahmen die von [67] vorgeschlagene Frequenzzzerlegung der linearen „Rückkopplung“ auf, um frequenzabhängige Methoden für die Umsetzung des GK-Konzepts zu entwickeln. In [94] wurde die DTF vorgestellt und auf EEG-Daten angewandt. Baccala und Sameshima untersuchten gerichtete Beziehungen innerhalb des Frequenzbereichs elektrophysiologischer Daten mittels *directed coherence* [10] und PDC [9]. In beiden Arbeiten wurden lokale Feld-Potentiale (LFP) kortikaler und subkortikaler Areale von Ratten während des Schlaf- und Wachzustandes analysiert.

In der Folgezeit wurden die bisherigen Ansätze der Umsetzung der GK weiterentwickelt und auf verschiedenartige biomedizinische Daten angewandt. So verwendete Goebel [70] das Konzept linearer „Rückkopplung“ von Geweke [67, 68] zur Untersuchung gerichteter Konnektivität bei visueller Stimulation auf der Grundlage von fMRT-Daten.

Die Grundlage für die Umsetzung der GK sind häufig multivariate autoregressive (MVAR) Modelle. Voraussetzung für die Anwendung dieser linearen Modelle ist die Stationarität der zu analysierenden Prozesse. Da diese Voraussetzung in vielen untersuchten Prozessen nur für kurze Zeitabschnitte gegeben ist, entwickelte die Gruppe um Blinowska den in [94] eingeführten GK-Ansatz der DTF weiter. Mit Hilfe einer gleitenden „Fenster-technik“ konnten Prozesse mit kurzzeitigen Stationaritäten analysiert werden [46, 69, 110]. Ein anderer Zugang für die Analyse von nichtstationären Prozessen ist die Anwendung zeitvarianter AR(MA)-Modelle. Die Schätzung der zeitvarianten Modellparameter erfolgte mittels Kalman- [5], RLS- (recursive least squares; [116]) und LMS- Algorithmen (least mean squares; [117]) und ermöglicht die Detektion dynamischer Änderungen der Eigenschaften der Zeitreihe, wie z. B. die Änderung der Varianz oder der Änderung der gegenseitigen Beeinflussung der Komponenten eines multivariaten Prozesses. In [116, 117] wird dabei eine verbesserte Parameteranpassung durch eine Ensembleschätzung vorgeschlagen, mit der lineare AR(MA)-Modelle hoher Dimension zeitvariant und mit hoher Stabilität an die vorliegenden Zeitreihen angepasst werden können, wenn mehrere Messwiederholungen des Prozesses (Multi-Trial) vorliegen.

In [87, 86] erfolgte die erste Umsetzung einer zeitvarianten GK auf der Basis des RLS-Algorithmus [116]. Die in [87, 86] vorgeschlagene Methode der Berechnung des zeitvarianten GCI wurde für den bivariaten Fall auf EEG-Daten angewandt (Stroop-Test siehe Abschnitt 6.1). Die Erweiterung des zeitvarianten GCI auf hochdimensionale Prozesse wurde erstmals in [165] publiziert. In dieser Arbeit erfolgte weiterhin ein

Vergleich verschiedener Methoden (GCI, PDC, DTF und orientierte Kohärenz), die auf dem Prinzip der GK beruhen.

Von Leistritz et al. [106] wurde ein zustandsabhängiger GCI vorgeschlagen, um nichtlineare Zeitreihen untersuchen zu können. Dieser beruht auf der Substitution der MVAR-Modelle durch zeitinvariante und zustandsabhängige *multivariate self-exciting threshold autoregressive* (MSETAR) Modelle [3, 4] als Grundlage für die GCI-Berechnung.

Zwei weitere Methoden, die auf dem Vorhersagbarkeitsprinzip nach Granger beruhen, sind die (zeitverzögerte) *mutual entropy* [122, 126] bzw. *transfer entropy* [142, 89]. Mit beiden Ansätzen lässt sich das GK-Konzept aus informationstheoretischem Hintergrund betrachten. In [95, 133] wird dazu die so genannte gerichtete Transinformation eingeführt. Hierbei wird der Informationsgewinn einer Zufallsvariablen betrachtet. Wird dieser durch die Information einer anderen Zufallsvariablen größer, so besteht eine Beeinflussung. Diese Beeinflussung wurde zunächst ungerichtet mit Hilfe der mutual entropy betrachtet, um z. B. Kopplungen im kardiorespiratorischen System darzustellen [127]. Später erfolgte die Anwendung der transfer entropy, um z. B. gerichtete Interaktionen im fMRT zu untersuchen [88].

Um die Eigenschaften der GK analysieren zu können, haben sich *Graphische Modelle* [48, 41] als geeignet erwiesen. Diese Modelle visualisieren Interaktionen zwischen Komponenten eines multivariaten Systems entsprechend den Granger-Bedingungen für Nicht-Kausalität [56, 91].

Mit Graphischen Modellen lassen sich verschiedene Konstellationen von Interaktionsstrukturen beschreiben und mathematisch analysieren. Effekte, die in Anwendungen der GK auftreten und auf den ersten Blick nicht nachvollziehbar sind, können mit Graphischen Modellen oftmals erklärt werden. So wurde z. B. in neueren Arbeiten von Eichler [49, 52] auf die Problematik falsch detektierter gerichteter Interaktionen hingewiesen. Diese treten auf, wenn in einem multivariaten Prozess eine Prozesskomponente Z mit zwei anderen Komponenten X und Y interagiert, aber bei der GK-Analyse zwischen X und Y nicht beachtet wird. Dabei existieren zwei Unterscheidungen: Der erste Fall ist, dass Z gemessen wurde, aber nur ein Subsystem ohne Z die Grundlage der GK-Analyse zwischen X und Y bildete. Dann liegt eine indirekte Konnektivität vor. Im zweiten Fall wurde Z nicht gemessen und konnte damit nicht in das zu untersuchende System eingehen. Dann entspricht Z einem verborgenen (latenten) Prozess und es liegt eine vorgetäuschte Konnektivität vor. Im ersten Fall können mit Graphischen Modellen Vermutungen über eventuelle indirekte Konnektivitäten angestellt werden. Durch eine anschließende Analyse mittels *Partialisierung*, d. h. durch Betrachtung eines Systems mit Z , lassen sich diese

indirekten Konnektivitäten auflösen. Im zweiten Fall lässt sich mit Hilfe von Graphischen Modellen die Existenz latenter Prozesse teilweise nachweisen. Weitere Beiträge zu Graphischen Modellen und deren Anwendung finden sich in [42, 51, 50].

Um latente Einflüsse bei der GK-Analyse zu berücksichtigen, wurden in [79] erste Hinweise gegeben.

2.2.2 Varianten der Granger-Kausalität

Die Geschichte der GK ist mit der Entwicklung verschiedener Varianten der GK verbunden. So werden sowohl parametrische und nichtparametrische Methoden als auch lineare und nichtlineare Methoden unterschieden. Weiterhin unterscheidet man diese Methoden danach, ob sie Fremdeinflüsse durch andere Komponenten berücksichtigen oder ob sie Untersuchungen im Frequenzbereich erlauben. In diesem Abschnitt sollen einige Varianten vorgestellt werden, die in der Mehrzahl auf MVAR-Modellen basieren.

2.2.2.1 Granger-Kausalitätsindex

Der GCI ist eine frequenzunabhängige, modellbasierte Methode, die GK zu beschreiben. Der Ansatz kann sowohl auf lineare [86, 165] als auch auf nichtlineare [106] Prozesse angewandt werden. Der GCI basiert auf Modellen, die einen Vorhersagefehler liefern. Ein Vorhersagefehler bzw. das Residuum zum Zeitpunkt n

$$\mathbf{e}(n) = \mathbf{y}(n) - \hat{\mathbf{y}}(n) \quad , \text{ mit } n = 1, \dots, N \quad (2.25)$$

ergibt sich aus der Differenz des gegebenen Zeitreihenwertes $\mathbf{y}(n)$ und dem geschätzten Vorhersagewert $\hat{\mathbf{y}}(n)$ eines geeigneten Modells. Der Vorhersagefehler gibt das Residuum bzw. die Abweichung an, die durch das Modell nicht erklärt werden kann. Die Idee des GCI ist, die Varianz des Vorhersagefehlers einer i -ten Komponente eines M -dimensionalen Prozesses zu beobachten: einerseits für ein vollständiges M -dimensionales Modell, bei dem alle Komponenten berücksichtigt werden, andererseits für ein unvollständiges $(M-1)$ -dimensionales Modell, bei dem eine j -te Komponente unberücksichtigt bleibt. Steigt die Varianz des Vorhersagefehlers des $(M-1)$ -dimensionalen Modells gegenüber dem M -dimensionalen, so existiert entsprechend dem Vorhersagbarkeitsprinzip nach Granger [72] ein kausaler Zusammenhang von der j -ten Komponente zur i -ten. Der GCI ist eine reelle Zahl und im statistischen Sinne als Prüfgröße zu betrachten. Die Aussage, dass eine gerichtete Interaktion $j \Rightarrow i$ vorliegt, wird schließlich mittels eines statistischen Tests mit der Nullhypothese $H_0: GCI=0$ ermittelt.

Der Begriff des GCI wurde erstmals in [165] verwendet, obwohl die Methode der Berechnung des GCI schon seit Beginn der Entwicklung der GK existiert [72, 67]. Die Einführung des GCI-Begriffes war erforderlich, da durch die Definition vieler GK-Varianten (z. B. PDC, DTF oder transfer entropy) eine Differenzierung der Begriffe notwendig war. Der zeitvariante GCI für multivariate AR-Prozesse in [165] stellt die Generalisierung des von Hesse eingeführten zeitvarianten GK-Ansatzes für bivariate AR-Prozesse dar [87, 86].

Da der GCI keine Analyse der gerichteten Interaktionen im Frequenzbereich ermöglicht, werden nachfolgend die gerichteten Interaktionsmaße DTF und PDC beschrieben, die Untersuchungen im Frequenzbereich ermöglichen. Grundlage für beide GK-Varianten sind wieder MVAR-Modelle.

2.2.2.2 Directed transfer function

Die DTF ist eine frequenzselektive Methode zur Ermittlung der GK. Sie wird mittels linearer zeitvarianter oder zeitinvarianter MVAR-Modelle berechnet.

In den folgenden Betrachtungen sind zeitinvariante M -dimensionale AR-Modelle mit einer Modellordnung p die Grundlage für die Bewertung der GK einer Prozesskomponente Y_j auf eine andere Prozesskomponente Y_i . Die DTF ist aus der directed coherence (DC; [133]) entwickelt worden. Ziel der DC war es, die klassische Kohärenz zwischen zwei Komponenten Y_j und Y_i eines M -dimensionalen Prozesses in zwei Bestandteile zu zerlegen, die den Einfluss von Y_i auf Y_j und in umgekehrte Richtung beschreiben. So lässt sich die Kohärenz (2.17) zwischen Y_i und Y_j in folgende Zerlegung umformen:

$$\text{Coh}_{ij}(f) = \sum_{k=1}^2 \text{DC}_{ik}^*(f) \text{DC}_{jk}(f) . \quad (2.26)$$

Dabei bezeichnet

$$\text{DC}_{ij}(f) = \frac{\sigma_{jj} H_{ij}(f)}{\sqrt{S_{ii}(f)}} \quad (2.27)$$

den gerichteten Kohärenzanteil von Prozesskomponente Y_j zu Y_i . $\text{DC}_{ik}^*(f)$ steht für die komplex Konjugierte von $\text{DC}_{ik}(f)$. Die Hauptdiagonalelemente der Spektraldichtematrix (2.16) ergeben sich aus

$$S_{ii}(f) = \sum_{j=1}^2 \sigma_{jj} |H_{ij}(f)|^2 . \quad (2.28)$$

Um die DC von Y_j auf Y_i (DC_{ij}) zu berechnen, wird die entsprechende Komponente der

Übertragungsfunktion (2.13)

$$\mathbf{H}(f) = \hat{\mathbf{A}}^{-1}(f) = \begin{pmatrix} H_{11}(f) & \dots & H_{1M}(f) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ H_{M1}(f) & \dots & H_{MM}(f) \end{pmatrix} \quad (2.29)$$

der Transformation in den Frequenzbereich

$$\hat{\mathbf{A}}(f) = \mathbf{I}_M - \sum_{r=1}^p \hat{\mathbf{A}}_r \exp\{-i2\pi fr\} \quad (2.30)$$

der AR-Parameter benötigt. Weiterhin werden aus der Kovarianzmatrix $\mathbf{\Sigma}$ des Weißen Rauschprozesses in (2.14) die entsprechenden Varianzwerte σ_{jj}^2 gebraucht. Gilt für alle $\sigma_{jj}^2=1$, entfällt die Berücksichtigung von $\mathbf{\Sigma}$, da für die Berechnung der DC (2.27) $\sigma_{ij}^2=0$ für alle $i \neq j$ gelten muss.

Wird die DC zwischen zwei Komponenten Y_i und Y_j auf M -dimensionale ($M > 2$) Prozesse \mathbf{Y} mit der Einschränkung einer Einheitsmatrix der Dimension M für $\mathbf{\Sigma}$ erweitert, so ergibt sich die Definition für die DTF

$$\text{DTF}_{j \rightarrow i}^2(f) = \frac{|H_{ij}(f)|^2}{\sum_{j=1}^M H_{ij}(f) H_{ij}^*(f)} . \quad (2.31)$$

Der Wert für $\text{DTF}_{j \rightarrow i}^2(f)$ beschreibt den Einfluss einer j -ten Komponente auf eine i -te Komponente innerhalb eines M -dimensionalen Prozesses. Der Nenner (2.31) der Berechnung von $\text{DTF}_{j \rightarrow i}^2(f)$ bewirkt eine Normierung mit den Einflüssen aller M Komponenten auf die i -te Komponente.

Die DTF wurde von der Gruppe um Blinowska [94, 69] eingeführt. Diese Gruppe hat auch die meisten Anwendungsbereiche dieser GK-Variante für biomedizinische Daten erschlossen.

Die DTF weist das gleiche Problem wie die klassische Kohärenz bei Untersuchungen der Zusammenhänge zwischen Y_i und Y_j innerhalb eines Prozesses mit einer Dimension $M > 2$ auf. Der Einfluss anderer Komponenten bleibt unberücksichtigt. Zwar wird der Einfluss anderer Komponenten auf Y_i mitmodelliert, aber nicht berücksichtigt. Dies geht aus Gleichung (2.26) hervor, wenn nicht ein zweidimensionales, sondern ein M -dimensionales Modell mit $M > 2$ verwendet wird.

BEMERKUNG: Die Voraussetzung der DTF, dass die Kovarianzmatrix $\mathbf{\Sigma}$ des Weißen Rausch-

prozesses des zu Grunde liegenden MVAR-Prozesses in (2.14) eine Einheitsmatrix ist, erfordert bei der Anwendung eine Renormalisierung des zu modellierenden M -dimensionalen Signals. Die Renormalisierung muss gewährleisten, dass nach der Schätzung der AR-Parameter durch den AR-Analysator (2.11) $\text{Cov}(\hat{\mathbf{E}}) = \mathbf{I}_M$ gilt, wobei \mathbf{I}_M die M -dimensionale Einheitsmatrix ist. Neben der Renormalisierung ist die Zentrierung eine wichtige Vorverarbeitung. Zentrierung beschreibt den Abzug des Mittelwertes der Prozesskomponenten, so dass diese mittelwertfrei sind.

2.2.2.3 Partial directed coherence

Wie die Berechnung der DTF ist auch die Berechnung der PDC eine Methode, mit der gerichtete Interaktionen im Frequenzbereich analysiert werden. Die Grundlage für die PDC sind wiederum parametrische lineare MVAR-Modelle (2.10), die zeitvariant oder zeitinvariant sein können. Die folgende Betrachtung der PDC beruht auf zeitinvarianten M -dimensionalen AR-Modellen [10, 9]. Die PDC resultiert aus der im vorhergehenden Abschnitt eingeführten DTF. Im Gegensatz zur DTF ermöglicht die PDC Untersuchungen gerichteter Interaktionen zwischen zwei Komponenten Y_i und Y_j , unabhängig von den Einflüssen anderer Komponenten. Die PDC lässt sich leicht aus der Definition der DTF (2.31) sowie der systemtheoretischen Beschreibung eines M -dimensionalen AR-Prozesses ableiten.

Bei der DTF werden die Kohärenzspektren mittels der geschätzten Übertragungsfunktion $\mathbf{H}(f)$ des AR-Generators (2.10) ermittelt. Für die PDC-Berechnung wird das System als AR-Analysator (2.11) genutzt, indem Eingangs- und Ausgangsprozess gegenüber dem AR-Generator vertauscht werden [10]. Beim AR-Analysator liegt am Eingang des Systems das gegebene Messsignal an, und am Ausgang resultiert eine Realisierung des geschätzten Weißen Rauschprozesses, der durch die Kovarianzmatrix $\hat{\Sigma}$ vollständig beschrieben werden kann. Die Übertragungsfunktion des AR-Analysators $\mathbf{H}^{-1}(f) = \hat{\mathbf{A}}(f)$ entspricht der inversen Übertragungsfunktion des AR-Generators (2.13).

Der Vorteil der Betrachtung des Systems als AR-Analysator ist, dass bei der Zerlegung der Kohärenz zwischen einer Komponente Y_j und einer Komponente Y_i

$$\text{Coh}_{ij}(f) = \sum_{k=1}^M \text{PDC}_{ki}^*(f) \text{PDC}_{kj}(f) \quad (2.32)$$

nur ausgehende Interaktionen von Y_i bzw. Y_j existieren, wobei

$$\text{PDC}_{ij}(f) = \frac{\sigma_{ii} \hat{A}_{ij}(f)}{\sqrt{\sum_{i=1}^M \sigma_{ii} |\hat{A}_{ij}(f)|^2}} \quad (2.33)$$

ist. Störende ankommende Einflüsse anderer Komponenten wie bei der DTF (vgl. (2.26)) bestehen nicht. $\text{PDC}_{ij}(f)$ bezeichnet den gerichteten Kohärenzanteil von Prozesskomponente Y_j zu Y_i , und $\text{PDC}_{ik}^*(f)$ steht für die komplex Konjugierte von $\text{PDC}_{ik}(f)$.

Die PDC nach [9] wird definiert durch

$$\text{PDC}_{j \rightarrow i}^2(f) = \frac{|\hat{A}_{ij}(f)|^2}{\sum_{i=1}^M \hat{A}_{ij}^*(f) \hat{A}_{ij}(f)} \quad (2.34)$$

mit den entsprechenden Elementen $\hat{A}_{ij}(f)$ der Transformation (2.30). Analog zur DTF muss bei der Anwendung der PDC für die Kovarianzmatrix des geschätzten Rauschprozesses $\text{Cov}(\hat{\mathbf{E}}) = \mathbf{I}_M$ gelten. Dazu ist eine entsprechende Renormalisierung (siehe Bemerkung auf Seite 21) notwendig. Neben der Renormalisierung ist auch die Zentrierung der Prozesskomponenten eine wichtige Vorverarbeitung.

Normiert wird die PDC im Gegensatz zur DTF über die von Y_j ausgehenden Interaktionen, was mit der Zerlegung (2.32) in Zusammenhang steht und eine Partialisierung entsprechend der partiellen Kohärenz (2.8) gewährleistet.

Die PDC ist für die meisten Fragestellungen der DTF vorzuziehen. Sie ermöglicht zum Einen die Unterscheidung zwischen direkt und indirekt gerichteten Interaktionen, denn sie berücksichtigt per Definition alle einfließenden Interaktionen. Zum Anderen ist sie einfacher zu berechnen, da die Berechnung der Übertragungsfunktion $\mathbf{H}(f)$ (vgl. (2.13)) und damit die Invertierung von $\hat{\mathbf{A}}^{-1}(f)$ nicht notwendig ist.

2.2.2.4 Graphische Modelle

Graphische Modelle (GM) eignen sich zur graphischen Darstellung der GK. Die Generalisierung der GM für die Zeitreihenanalyse wurde erstmals von Brillinger [23] und Dahlhaus [40] diskutiert. Sie kamen zum Ergebnis, dass sich GM für die Zeitreihenanalyse eignen, wenn Interaktionen zwischen Komponenten eines mehrdimensionalen Prozesses visualisiert und analysiert werden sollen. Zur Visualisierung dient das Konzept der Graphentheorie.

Ein Graph besteht aus einer Menge von Knoten und Kanten. Die Knoten repräsentieren dabei die Komponenten eines mehrdimensionalen Prozesses und die Kanten die Beziehungen zwischen diesen Komponenten. Für die Festlegung, ob eine Kante gezeichnet werden darf, wird das Konzept der bedingten Korrelation ausgenutzt. In [48] ist dieses Konzept der bedingten Korrelation auf das Konzept der Granger-Kausalität erweitert worden, um auch gerichtete Graphen bzw. Kausalitätsgraphen für die Zeitanalyse nutzen zu können. Bei einem Kausalitätsgraphen werden gerichtete und ungerichtete Beziehungen

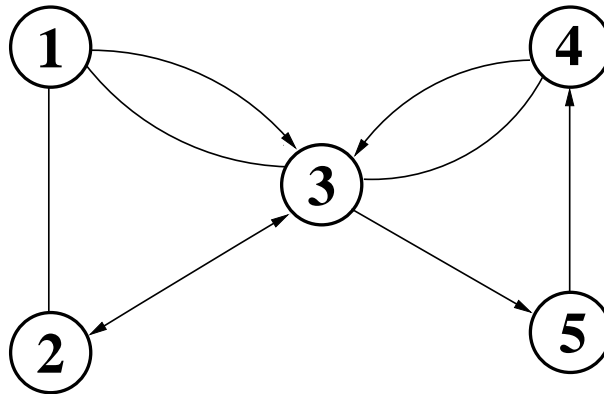


Abbildung 2.1: Beispiel eines Kausalitätsgraphen. Die Knoten repräsentieren die Komponenten eines fünfdimensionalen Prozesses. Die Pfeile stellen die gerichteten und die Linien die ungerichteten Interaktionen zwischen den Komponenten dar.

unterschieden. Repräsentiert wird dabei eine gerichtete Beziehung durch eine gerichtete Kante, einen Pfeil. Dagegen wird eine ungerichtete Beziehung durch eine ungerichtete Kante, eine Linie, gekennzeichnet. Ein Beispiel eines Graphen ist in Abbildung 2.1 dargestellt. Die Darstellung zeigt die Visualisierung eines fünfdimensionalen AR-Prozesses. Die graphische Darstellung liefert eine Vorgehensweise, um Eigenschaften und Effekte der GK mit Hilfe der Graphentheorie analysieren zu können. So lassen sich zum Beispiel direkte von indirekten gerichteten Interaktionen unterscheiden oder vorgetäuschte Beziehungen zwischen Prozesskomponenten teilweise erklären [49, 52].

Um ein GM für einen mehrdimensionalen Prozess erstellen zu können, werden Informationen über die Beziehungen zwischen den Komponenten des zu untersuchenden Prozesses benötigt. Diese Informationen können durch geeignete Analysemethoden gewonnen werden, wie zum Beispiel Kohärenz, mutual entropy, Transfer-Entropie, PDC, DTF oder GCI. Im Allgemeinen lässt sich jede Methode verwenden, die einen statistischen Test auf Nicht-Kausalität [56, 91] zulässt.

2.2.2.5 Zeitverzögerte mutual entropy und Transfer-Entropie

Die *zeitverzögerte mutual entropy* und *Transfer-Entropie* sind gerichtete Interaktionsmaße, die aus der Informationstheorie stammen. Sie sind Erweiterungen der mutual entropy (ME), die im Abschnitt 2.1.2.3 beschrieben wurde. Die ME eignet sich zur Untersuchung von Abhängigkeiten zwischen zwei Komponenten X und Y eines mehrdimensionalen Prozesses. Da das Maß symmetrisch ist, eignet es sich in dieser Form nicht für die Untersuchung von gerichteten Interaktionen bzw. die Untersuchung des Informationsflusses. Um diesen Informationsfluss zwischen Prozesskomponenten weitgehend analysieren zu können, eignet sich zum Einen die ME mit Betrachtung zeitverzögerter Beobachtungen, ähnlich

der Korrelation für Zeitreihen (vgl. Abschnitt 2.1.2.1), und zum Anderen die Transfer-Entropie, die wiederum eine Erweiterung der zeitverzögerten ME ist. Für beide Methoden ist der Begriff der bedingten Entropie notwendig. Die bedingte Entropie

$$H(X|Y) = H(X, Y) - H(Y) \quad (2.35)$$

stellt den mittleren Mangel der gemeinsamen Information zweier Zufallsprozesse X und Y dar, wenn der Zustand von Y bekannt ist. Die bedingte Entropie ist im Gegensatz zur gemeinsamen Entropie $H(X, Y)$ nicht symmetrisch. Es gilt $H(X|Y) - H(Y|X) = H(X) - H(Y)$. Für die Berechnung der bedingten Entropie $H(X|Y)$ seien $I = \{\kappa_1, \dots, \kappa_L\}$ eine endliche Menge von L Zuständen für X und $J = \{\lambda_1, \dots, \lambda_{L'}\}$ eine endliche Menge von L' Zuständen für Y . Weiterhin sollen $p(\kappa)$ bzw. $p(\lambda)$ die Wahrscheinlichkeiten angeben, mit der die Zustände $\kappa \in I$ für X bzw. $\lambda \in J$ für Y auftreten können. Die bedingte Entropie

$$H(X|Y) = - \sum_{\kappa \in I} \sum_{\lambda \in J} p(\kappa, \lambda) \log p(\kappa|\lambda) \quad (2.36)$$

berechnet sich dann mit Hilfe der Definition der bedingten Wahrscheinlichkeit

$$p(\kappa|\lambda) = \frac{p(\kappa, \lambda)}{p(\lambda)}. \quad (2.37)$$

Diese gibt die Wahrscheinlichkeit für einen Zustand $\kappa \in I$ von X an, wenn ein bestimmter Zustand $\lambda \in J$ von Y bekannt ist.

Zeitverzögerte mutual entropy Die zeitverzögerte mutual entropy berechnet den gegenseitigen Informationsgehalt zweier Zufallsprozesse X und Y , wobei X und Y zeitverschoben betrachtet werden. Die Absicht dieser Modifikation besteht darin, die Symmetrie der mutual entropy zu beseitigen. Somit lässt sich prinzipiell ein Informationsfluss analysieren. Analog zur mutual entropy (2.24) wird die um τ Zeitschritte verzögerte mutual entropy durch

$$\text{ME}_{X,Y}(\tau) = \sum_{\kappa \in I} \sum_{\lambda \in J} p(\kappa_{n+\tau}, \lambda_n) \log \frac{p(\kappa_{n+\tau}, \lambda_n)}{p(\kappa_{n+\tau})p(\lambda_n)} \quad (2.38)$$

definiert. Dabei bezeichnet λ_n den Zustand $\lambda \in J$ für Y zum Zeitpunkt n und $\kappa_{n+\tau}$ den Zustand $\kappa \in I$ für X zum Zeitpunkt $n+\tau$. Die Wahl der Zeitverzögerung τ ist analog zur zeitverzögerten Kreuzkorrelation (2.4) von dem Ziel der Analyse abhängig. Die zeitverzögerte ME ist asymmetrisch. Für sie gilt analog zu allen Abhängigkeitsgrößen, die ihre Symmetrie durch zeitverzögerte Betrachtung der Zufallsprozesse verlieren (z. B. Korrelation)

$$\text{ME}_{X,Y}(\tau) = \text{ME}_{Y,X}(-\tau).$$

Transfer–Entropie Die Berechnung des Informationsflusses von Y zu X mittels *Transfer–Entropie* $T(Y \rightarrow X)$ entspricht der Berechnung von $\text{ME}_{X,Y}(\tau = 1)$, wobei der Anteil ungerichteter Momentan–Information nicht mit einfließt [141, 140]. Der Einfluss der Momentan–Information kann zu Fehlinterpretationen bei der Analyse des Informationsflusses führen, wenn X und Y nicht unkorreliert sind [141, 140].

Für die Berechnung der Transfer–Entropie werden die Wahrscheinlichkeiten der Zustände $\kappa \in I$ für X und $\lambda \in J$ für Y in Abhängigkeit von den davorliegenden Zuständen der jeweiligen Zufallsprozesse geschätzt. So gibt $p(\kappa_{n+1}|\kappa_n, \dots, \kappa_{n-k+1})$ die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Zustand $\kappa \in I$ zum Zeitpunkt $n+1$ in Abhängigkeit von k vorhergehend auftretenden Zuständen aus I auftritt. Für einen Zufallsprozess X bzw. Y muss dazu, ähnlich zu einem Markov–Prozess (vgl. z. B. [98]), die Übergangswahrscheinlichkeit $p(\kappa_{n+1}|\kappa_n)$ von einem Zustand $\kappa \in I$ für X bzw. $p(\lambda_{n+1}|\lambda_n)$ von einem Zustand $\lambda \in J$ für Y zum Zeitpunkt n zu einem nachfolgenden Zeitpunkt $n+1$ geschätzt werden. Wie bei einem Markov–Prozess ist davon auszugehen, dass ein Zustand zum Zeitpunkt $n+1$ nur von k vorangegangenen Zuständen $\kappa_n, \dots, \kappa_{n-k+1}$ abhängig ist, d. h. es muss mit der vereinfachten Schreibweise

$$\kappa_n^{(k)} = \kappa_n, \dots, \kappa_{n-k+1} \quad (2.39)$$

für Wörter der Länge k gelten:

$$p(\kappa_{n+1}|\kappa_n^{(k)}) = p(\kappa_{n+1}|\kappa_n^{(k+1)}) . \quad (2.40)$$

Sind die k vorangegangenen Zustände bekannt, lässt sich die Entropie, d. h. die mittlere Information, des Folgezustandes mit

$$H^{(k)}(X) = - \sum_{\kappa \in I} p(\kappa_{n+1}, \kappa_n^{(k)}) \log p(\kappa_{n+1}|\kappa_n^{(k)}) \quad (2.41)$$

berechnen. Ausdruck (2.41) wird auch als Entropierate bezeichnet [142].

Die im Abschnitt 2.1.2.3 eingeführte Kullback–Leibler–Divergenz (2.23) ermöglichte eine alternative Beschreibung der gegenseitigen Information bzw. Abhängigkeit von X und Y . Dabei wurde ausgenutzt, dass die gemeinsame Wahrscheinlichkeitsverteilung gleich dem Produkt der Einzelwahrscheinlichkeiten ist, wenn kein gegenseitiger Einfluss besteht. Dies lässt sich auf die Untersuchung des Einflusses von Y auf die Übergangswahrscheinlichkeitsverteilungen von X übertragen. Hat Y keinen Einfluss auf X , d. h. die k' vorangegangenen Zustände von Y haben keine Auswirkung auf alle Übergangswahr-

scheinlichkeiten von X , so muss für jeden Zustand $\kappa \in I$ für X

$$p(\kappa_{n+1}|\kappa_n^{(k)}) = p(\kappa_{n+1}|\kappa_n^{(k)}, \lambda_n^{(k')}) \quad (2.42)$$

gelten. Besteht ein Einfluss, so gilt die Gleichheit nicht. Dieser Sachverhalt lässt sich mittels der Kullback–Leibler–Divergenz durch

$$T(Y \rightarrow X) = \sum_{\kappa \in I} p(\kappa_{n+1}, \kappa_n^{(k)}, \lambda_n^{(k')}) \log \frac{p(\kappa_{n+1}|\kappa_n^{(k)}, \lambda_n^{(k')})}{p(\kappa_{n+1}|\kappa_n^{(k)})} \quad (2.43)$$

beschreiben. Diese Entropie wird *Transfer–Entropie* genannt. Es gilt $T(Y \rightarrow X) \geq 0$, wobei $T(Y \rightarrow X) = 0$ keinen Einfluss von Y auf X kennzeichnet. Bei ähnlichen Zufallsprozessen wird in der Praxis oft $k' = k$ in (2.43) gewählt. Aus rechentechnischen Gründen wird in der Regel $k' = k = 1$ gesetzt [142].

Eine wichtige Eigenschaft der Transfer–Entropie ist, dass kein Einfluss ungerichteter Momentan–Information vorliegt. Weitere Eigenschaften der Transfer–Entropie sind in [142] und [141, 140] beschrieben. Dort werden auch die Auswirkungen der für die Dichteschätzung $p(X)$ bzw. $p(Y)$ mittels Kernschätzung notwendigen Parameter auf die Transfer–Entropie diskutiert.

2.2.3 Bivariate versus multivariate Granger–Kausalität

Im Abschnitt 2.2.2 wurden verschiedene Varianten der Granger–Kausalität vorgestellt. Bei der Betrachtung dieser Methoden ist die Unterscheidung zwischen einer bivariaten und multivariaten Modellierung wichtig. Bei der bivariaten GK werden nur die beiden Prozesskomponenten modelliert, deren gegenseitige gerichtete Beziehungen analysiert werden sollen. Alle anderen Prozesskomponenten bleiben unberücksichtigt. Bei der multivariaten GK werden alle gemessenen Prozesskomponenten modelliert. Die Gefahr, bei der bivariaten GK vorhandene gerichtete Beziehungen nicht zu detektieren, ist groß. Zwei Beispiele sollen dies verdeutlichen.

1. Eine Prozesskomponente Y_1 beeinflusst eine Komponente Y_2 . Diese wiederum beeinflusst eine dritte Komponente Y_3 . In der Interaktionskette $Y_1 \Rightarrow Y_2 \Rightarrow Y_3$ hat Y_1 somit keinen unmittelbaren Einfluss auf Y_3 . Bei der Untersuchung mit der bivariaten GK wird eine gerichtete Interaktion von Y_1 auf Y_3 falsch detektiert. Diese detektierte gerichtete Interaktion von Y_1 auf Y_3 wird *indirekt* über die Prozesskomponente Y_2 vermittelt.
2. Im zweiten Beispiel beeinflusst eine nicht berücksichtigte Prozesskomponente Y_3 die beiden zu analysierenden Komponenten Y_1 und Y_2 derart, dass sie eine der

beiden Komponenten stärker beeinflusst. Wenn beispielsweise Y_3 die Komponente Y_1 mehr beeinflusst als Y_2 , so wird durch die bivariate GK ein Einfluss von Y_1 auf Y_2 detektiert, obwohl keine gerichtete Interaktion zwischen den beiden Komponenten besteht. Abbildung 2.2 verdeutlicht diese Situation.

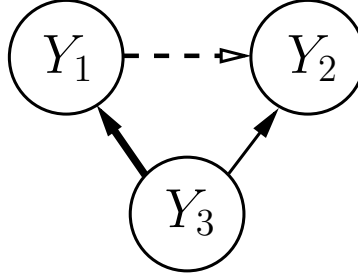


Abbildung 2.2: Dreidimensionaler Prozess mit den Komponenten Y_1 , Y_2 und Y_3 . Die Anwendung der bivariaten GK detektiert eine gerichtete Interaktion von Prozesskomponente Y_1 auf Y_2 , die nicht real ist, sondern durch den Einfluss einer dritten — nicht mitmodellierten — Komponente Y_3 hervorgerufen wird.

Bei der multivariaten GK werden die Einflüsse aller betrachteten Prozesskomponenten Y_1 , Y_2 und Y_3 berücksichtigt. Für die beiden Beispiele bedeutet dies, dass durch die Berücksichtigung der dritten Komponente keine Falschdetektion erfolgt.

Das Problem der Falschdetektion gerichteter Interaktionen kann sich jedoch dann auf die multivariate GK übertragen, wenn alle registrierten Prozesskomponenten berücksichtigt werden, aber ein nicht registrierter (latenter) Prozess diese beeinflusst. Ein erster Lösungsansatz des Problems latenter Einflüsse wurde in [79] beschrieben.

2.2.4 Vergleich der Granger-Kausalitäts-Konzepte

In diesem Abschnitt sollen die GK-Varianten DTF, PDC, GCI, zeitverzögerte mutual entropy (zvME) und Transfer-Entropie (TE) miteinander verglichen werden. Der Hauptunterschied zwischen diesen Methoden besteht darin, dass die beiden informationstheoretischen Maße, zvME und TE, modellfrei sind. Die anderen Methoden, DTF, PDC und GCI, beruhen auf festgelegten parametrischen Modellen.

Die DTF und PDC sind frequenzselektive Analysemethoden und daher auch rechenintensiver. Der GCI und die informationstheoretischen Methoden analysieren nicht frequenzselektiv. Die TE sowie die zvME sind rechentechnisch sehr aufwendig, insbesondere die TE für Wörter (vgl. (2.39)) der Länge $k > 1$. Weiterhin macht die mit der Dimension des Prozesses wachsende Dimension des Zustandsraums eine multivariate Analyse (Dimension $M > 2$) oft unmöglich.

Die Anwendung der beiden Entropiemaße ist bei der Analyse verrauschter Signale mit Problemen verbunden [142]. Weiterhin muss der Zustandsraum stetiger Signale grob diskretisiert werden, um die Dichten für die Entropieberechnung schätzen zu können [142].

In [165] werden die parametrischen Methoden DTF, PDC und der GCI miteinander verglichen. Dort wird zum Beispiel untersucht, inwieweit diese Methoden zeitvariant gerichtete Interaktionen detektieren können. Alle drei GK-Varianten erlauben zeitvariante Analysen auf der Grundlage einer zeitvarianten MVAR-Modellierung. Ein wesentlicher Unterschied zwischen der DTF und den anderen beiden parametrischen Methoden wird in [165] dargestellt. Die DTF kann nicht zwischen direkten und indirekten gerichteten Interaktionen unterscheiden (Abschnitt 2.2.3).

In [165] wurde gezeigt, dass die DTF und die PDC renormalisiert werden müssen. So kann zum Beispiel eine gerichtete Interaktion zwischen zwei eigentlich unabhängigen, gleichartigen Rauschprozessen falsch detektiert werden, wenn ein Rauschprozess eine vielfach höhere Varianz als der andere hat. Der GCI benötigt keine Renormalisierung, da nicht von der Voraussetzung ausgegangen wird, dass die Varianzwerte eines mehrdimensionalen Weißen Rauschprozesses des zu Grunde liegenden AR-Generators gleich Eins sind.

Tabelle 2.1 fasst wichtige Eigenschaften der vorgestellten GK-Varianten zusammen.

Eigenschaft	DTF	PDC	GCI	zvME	TE
zeitvariant	+	+	+	(-)	(-)
multivariat	+	+	+	(-)	(-)
Recheneffektivität	(-)	(+)	+	-	-
Unterscheidung zwischen direkten und indirekten Interaktionen	-	+	+	(-)	(-)
Renormalisierung	-	-	+	(-) ¹	(-) ¹
stetiger Wertebereich	+	+	+	(+)	(+)
nicht-lineare Signale	-	-	-	+	+

Tabelle 2.1: Vor- bzw. Nachteile der verschiedenen GK-Konzepte, gekennzeichnet durch „+“ bzw. „-“. Die Klammerausdrücke „(+“ bzw. „(-)“ sollen andeuten, dass Einschränkungen vorliegen.

¹Die Signalkomponenten sollten die gleiche Varianz besitzen.

Kapitel 3

Zielstellung

Der internationale Stand der Forschung zeigt, dass ein großer Bedarf an Methoden zur Analyse von gerichteten Konnektivitäten besteht. Einen Schwerpunkt bildet dabei die Untersuchung gerichteter Zusammenhänge von mehrdimensionalen hirnelektrischen Prozessen. Diese Untersuchungen können auf der Grundlage hochdimensionaler EEG-Daten sowie zeitlich hochauflösender fMRT-Daten durchgeführt werden. Daraus ergeben sich folgende methodische und applikative Zielstellungen.

3.1 Methodische Zielstellungen

1. Einordnung verschiedener gerichteter Interaktionsmaße, die auf dem Prinzip der Granger-Kausalität basieren.

Der in der Literatur oft verwendete Begriff der Granger-Kausalität umfasst verschiedene Methoden, die das Vorhersagbarkeitsprinzip nach Granger [72] umsetzen. Eine kurze Vorstellung dieser Methoden soll das weite Spektrum der Umsetzung des GK-Prinzips verdeutlichen.

2. Entwicklung des *Granger-Kausalitätsindex* (GCI) zur Detektion gerichteter Interaktionen zwischen Komponenten eines mehrdimensionalen Prozesses.
 - Der GCI sollte zeitvariante Analysen zulassen, da dynamische Interaktionsänderungen zwischen Komponenten eines mehrdimensionalen Prozesses erfasst werden sollen. Die Berechnung des zeitvarianten GCI sollte Online-Analysen ermöglichen.
 - Der GCI soll sowohl auf der Basis linearer MVAR-Modelle als auch zustandsabhängiger MSETAR-Modelle realisiert werden. Die Anwendbarkeit von *non-linear autoregressive models with exogenous input* (NARX-Modelle) soll diskutiert werden.

3. Die Entscheidung „ Y_i wird durch Y_j Granger-kausal beeinflusst“ versus „ Y_i wird nicht durch Y_j Granger-kausal beeinflusst“ soll mit Hilfe des GCI getroffen werden können. Für diese Entscheidung muss die Nullhypothese $H_0: GCI = 0$ getestet werden. Die Umsetzung soll über Bootstrap- und Surrogate-Methoden erfolgen.
4. Analog zur Betrachtung der Kohärenzanalyse soll der GCI partiell realisiert werden, um indirekte Einflüsse auszuschließen. Dazu ist eine multivariate Modellierung des GCI notwendig.
5. Die Kriterien für die Wahl der jeweiligen Modellparameter zur Realisierung des zeitvarianten GCI (Adaptionskonstante, Modellordnung) und des zustandsabhängigen GCI (Definition der Zustände) sollen diskutiert werden.

3.2 Applikative Zielstellungen

1. Um den GCI auf hirnelektrische Prozesse anwenden zu können, müssen die nötigen Anforderungen der Methode an die zu untersuchenden Signale sowie die medizinischen Fragestellungen spezifiziert werden.
2. Der zeitvariante lineare GCI soll auf hochdimensionale EEG-Daten angewandt werden. Dazu werden Experimente genutzt, bei denen zeitlich veränderliche Interaktionen zu erwarten sind.
3. Weiterhin sollen mit Hilfe des zeitvarianten sowie des zustandsabhängigen GCI zeitlich hochaufgelöste fMRT-Daten untersucht werden. Dazu ist es notwendig, die fMRT-Registrierung auf eine bzw. wenige Schichten zu beschränken. Diese müssen in ihrer Lage so optimal sein, dass sie alle für die Fragestellung relevanten Hirngebiete abdecken.

Kapitel 4

Methoden zur Berechnung des Granger–Kausalitätsindex

Im Abschnitt 2.2 wurde die Granger–Kausalität (GK) als eine Methode vorgestellt, mit der sich gerichtete Beziehungen zwischen Komponenten eines mehrdimensionalen Zufallsprozesses identifizieren lassen. Es existieren verschiedene Ansätze, um die GK zu berechnen (Abschnitt 2.2). Eine Variante ist der *Granger–Kausalitätsindex* (GCI).

Der GCI ist eine statistische Prüfgröße, mit der sich das Vorhersagbarkeitsprinzip nach Granger [72] umsetzen lässt. Dieses Prinzip besagt, dass eine Prozesskomponente Y_j eine andere Komponente Y_i eines mehrdimensionalen Zufallsprozesses \mathbf{Y} der Dimension M Granger–kausal beeinflusst, wenn sich die Komponente Y_i auf der Grundlage der Informationen über die gemeinsame Vergangenheit von Y_j und Y_i besser vorhersagen lässt als auf der Grundlage der Informationen über die Vergangenheit von Y_i allein. Anhand des GCI kann geprüft werden, ob ein Granger–kausaler Zusammenhang vorliegt oder nicht, d. h. der GCI kann für eine binäre Entscheidung genutzt werden. Diese binäre Entscheidung wird in der Regel mittels eines statistischen Tests mit der Nullhypothese $H_0: GCI = 0$ getroffen.

In den folgenden Abschnitten werden verschiedene Modellansätze vorgestellt, die die Berechnung adäquater Vorhersagefehler ermöglichen. Allen Ansätzen ist gemeinsam, dass ein vollständiges M –dimensionales Modell und M reduzierte Modelle der Dimension $(M-1)$ an ein M –dimensionales Signal angepasst werden müssen. Mit den Hauptdiagonalen der Fehlerkovarianzmatrixschätzungen für das M – und für die $(M-1)$ –dimensionalen Modelle lassen sich dann alle $M(M-1)$ Konnektivitäten durch den GCI prüfen.

Werden für die Berechnung der GCI–Werte statt $(M-1)$ –dimensionale $(M-J)$ –dimensionale Modelle dem vollständigen M –dimensionalen Modell gegenübergestellt, lässt sich der Einfluss eines Verbundes von J Komponenten auf eine Komponente Y_i des M –dimensionalen Prozesses bestimmen.

4.1 Autoregressive Modellierung

4.1.1 Stationäres lineares AR–Modell versus zeitvariantes lineares AR–Modell

Wie im Abschnitt 2.2.2 beschrieben, sind multivariate autoregressive (MVAR) Modelle geeignet, als Grundlage für die GCI–Berechnung zu dienen. Sei

$$\mathbf{Y}(n) = \sum_{r=1}^p \mathbf{A}_r \mathbf{Y}(n-r) + \mathbf{E}(n) \quad (4.1)$$

ein M –dimensionales AR–Modell für ein M –dimensionales Messsignal $\mathbf{x} = \{\mathbf{x}(n)\}_{n=1,\dots,N}$, wobei $\mathbf{A}_1 \dots \mathbf{A}_p$ ($\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{M \times M}$) die Gewichtsparametermatrizen und \mathbf{E} ein M –dimensionaler Rauschprozess (Weißes Rauschen) ist.

Die Modellparameter des MVAR–Modells (4.1) lassen sich z. B. mittels Lösung der Yule–Walker–Gleichungen schätzen [82, 100]. Stationarität wird dabei vorausgesetzt. Um auch Prozesse mit dynamischen Eigenschaften mit einem AR–Modell beschreiben zu können, müssen die Modellparameter \mathbf{A}_r zeitvariant geschätzt werden. Das entsprechende zeitvariante AR–Modell ist mit

$$\mathbf{Y}(n) = \sum_{r=1}^p \mathbf{A}_r(n) \mathbf{Y}(n-r) + \mathbf{E}(n) \quad (4.2)$$

definiert. Um für jeden Zeitpunkt n die zeitvarianten AR–Parameter ermitteln zu können, werden rekursive Schätzverfahren wie Kalman–Filter [5], RLS–[116] oder LMS–Algorithmen [117] verwendet.

4.1.2 Schätzung zeitvarianter AR–Parameter — recursive least square Algorithmus

Für die adaptive Parameterschätzung gilt allgemein

$$S(0) = s(0) = \text{const} \quad (4.3)$$

$$S(n+1) = S(n) + \underbrace{c \cdot U(S(n), y(n+1))}_{\text{Aktualisierung}}. \quad (4.4)$$

Dabei ist c eine Wichtung des Korrekturterms U , der vom vorangehenden Schätzwert $S(n)$ und dem neuen Messwert $y(n+1)$ abhängt. Durch die so genannte Adaptionkonstante c ($0 < c < 1$) wird ein konstanter Einfluss des Korrekturterms bei jedem

Aktualisierungsschritt erreicht. Somit ist es möglich, gleichbleibend auf Änderungen des zu schätzenden Parameters $S(n)$ zu reagieren. Wird c nahe Null gewählt, dann ist die Adaption gering. Mit steigendem c -Wert wird die Adaptionsgeschwindigkeit erhöht. Ausführlichere Erläuterungen und Anwendungsbeispiele der zeitvarianten Schätzung statistischer Parameter finden sich in [76, 77, 115, 78, 135, 15].

Entsprechend der allgemeinen Definition zur Schätzung zeitvarianter Parameter (4.4) mittels gewichteter Aktualisierungen lassen sich die zeitvarianten Parameter eines MVAR-Modells unter anderem mit dem RLS-Algorithmus schätzen [137, 116].

Das Grundprinzip des RLS-Algorithmus besteht in der Minimierung der exponentiell gewichteten Vorhersagefehlerquadrate [82]. Ein Vorhersagefehler ist die Differenz des Messwertes zu dem vom Modell vorausgesagten Wert zum Zeitpunkt n . Dazu wird das MVAR-Modell (4.2) als AR-Analysator (2.11) mit \mathbf{x} als Eingangssignal für das Modellsignal $\mathbf{y} = \{\mathbf{y}(n)\}_{n=1,\dots,N}$ verwendet. Der AR-Analysator schätzt $\mathbf{E}(n)$ im Sinne eines Vorhersagefehlers

$$\hat{\mathbf{e}}(n) = \mathbf{y}(n) - \sum_{r=1}^p \hat{\mathbf{A}}_r(n) \mathbf{y}(n-r) \quad (4.5)$$

$$= \mathbf{y}(n) - \hat{\mathbf{y}}(n) . \quad (4.6)$$

Die Summe der mit den geschätzten AR-Modellparametern $\hat{\mathbf{A}}_1 \dots \hat{\mathbf{A}}_p$ gewichteten Werte von \mathbf{y} , die p Schritte zurückliegen, ist eine Vorhersage für den momentanen Signalwert $\mathbf{y}(n)$. Die Abweichung zwischen Modellvorhersage $\hat{\mathbf{y}}(n)$ und dem realen Signalwert $\mathbf{y}(n)$ repräsentiert den Vorhersagefehler zum Zeitpunkt n .

In [137] ist der RLS-Algorithmus für eindimensionale AR-Modelle beschrieben. Für eine Modelldimension $M > 1$ ist der Algorithmus in [137] entsprechend zu modifizieren. Allerdings verschlechtert sich mit steigender Prozessdimension die Schätzungsgüte. Diese Beeinträchtigung der AR-Parameterschätzung wird bei der Betrachtung eines M -dimensionalen AR-Modells offensichtlich. Bei jedem Schätzschritt (Aktualisierung) der AR-Parameter-Matrizen $\hat{\mathbf{A}}_r = (\hat{a}_{r;ij})_{i,j=1,\dots,M}$ mit $(r=1,\dots,p)$ in (4.2) werden $M^2 p$ Parameter mit Mp Messwerten aktualisiert. Das heißt, für große M wird das Verhältnis zwischen Parameteranzahl und Anzahl der Messwerte immer schlechter. Um die Anzahl der Messwerte zu erhöhen und damit eine stabile Parameterschätzung zu erlangen, lässt sich der RLS-Algorithmus zu einem Multi-Trial-Ansatz verallgemeinern. Der Multi-Trial-Ansatz setzt voraus, dass ein und derselbe Prozess als Prozessrealisierung mehrmals wiederholt und gemessen wurde (Messwiederholung). Wurden K

Messwiederholungen durchgeführt, so liegen für die Schätzung der M^2p Parameter in jedem Aktualisierungsschritt KMp Messwerte vor. Mit steigendem K verbessert sich die Schätzgüte.

4.1.3 Verbesserung der Parameterschätzung mittels Multi-Trial-Ansatz

Der folgende RLS-Ansatz [116] ist eine Generalisierung des Schätzalgorithmus in [137], der eine Ensemble-Parameterschätzung mit K Messwiederholungen (Trials) für ein M -dimensionales zeitvariantes AR-Modell (4.2) zulässt.

$\mathbf{y}^{(k)}(n) \in \mathbb{R}^M$ bezeichne den Modellsignalwert für die k -te Messwiederholung ($k=1, \dots, K$) zum Zeitpunkt n mit $n=1, \dots, N$. Dann beschreibt

$$Y(n) = \begin{pmatrix} y_1^{(1)}(n) & y_2^{(1)}(n) & \cdots & y_M^{(1)}(n) \\ y_1^{(2)}(n) & y_2^{(2)}(n) & \cdots & y_M^{(2)}(n) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ y_1^{(K)}(n) & \cdots & \cdots & y_M^{(K)}(n) \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{K \times M} \quad (4.7)$$

einen aktuellen Modellsignalwert des MVAR-Modells in (4.2) für die Messwerte $\mathbf{x}^{(k)}(n)$ aller Messwiederholungen. Ziel des generalisierten RLS-Algorithmus ist es, das MVAR-Modell mit dem Modellsignal $\{Y(n)\}_{n=1}^N$ im Sinne eines AR-Analysators an die Messsignale $\mathbf{x}^{(k)}$ anzupassen. Dabei gilt für den Vorhersagefehler zum Zeitpunkt n der Schätzung

$$\mathbf{e}(n) = Y(n) - \hat{Y}(n) = Y(n) - W(n)\hat{\Theta}(n-1)^\top, \quad (4.8)$$

wobei

$$W(n) = (Y(n-1), \dots, Y(n-p)) \in \mathbb{R}^{K \times Mp} \quad (4.9)$$

einer Matrix der letzten p Messwerte und

$$\hat{\Theta}(n) = (\hat{\mathbf{A}}_1(n), \dots, \hat{\mathbf{A}}_p(n)) \in \mathbb{R}^{M \times Mp} \quad (4.10)$$

mit $\hat{\mathbf{A}}_r = (\hat{a}_{r,ij})_{i,j=1,\dots,M}$ ($r=1, \dots, p$) der zu schätzenden Parametermatrix entspricht.

Wie oben erwähnt, beruht das Grundprinzip des RLS-Schätzers zur Bestimmung von

$\hat{\Theta}(n)$ auf der Minimierung von

$$E(n) = \sum_{l=1}^n (1-c)^{n-l} \|\mathbf{e}(l)\|^2, \quad (0 \leq c < 1) \quad (4.11)$$

der exponentiell gewichteten Summe der geschätzten Vorhersagefehlerquadrate. Dabei entspricht $\|\mathbf{e}(l)\|$ der euklidischen Norm von $\mathbf{e}(l)$. Ein Wichtungsfaktor $(1-c)^{n-l}$ mit $0 < c < 1$ bewirkt ein exponentielles „Vergessen“ der Vergangenheit und ermöglicht damit die adaptive bzw. zeitvariante Schätzung der Modellparameter. Für die Minimierung der Vorhersagefehlerenergie (4.11) bezüglich $\hat{\Theta}(n)$ wird die Normalgleichung

$$\hat{\Theta}(n) \left(\sum_{l=1}^n (1-c)^{n-l} W(l)^\top W(l) \right) = \sum_{l=1}^n (1-c)^{n-l} Y(l)^\top W(l) \quad (4.12)$$

genutzt. Für den rekursiven RLS-Algorithmus, d. h. die Parameteraktualisierung über die Zeit, ergeben sich folgende Schritte [116]:

$$\hat{\Theta}(0) = 0 \quad (\text{Startwerte}) \quad (4.13)$$

$$C^{(K)}(0) = \mathbf{I}_{M_P} \quad (4.14)$$

$$C^{(0)}(n) = \frac{1}{1-c} C^{(K)}(n-1) \quad (\text{Iterationsschritte: } n = 1, 2, \dots) \quad (4.15)$$

$$C^{(k)}(n) = C^{(k-1)}(n) \left(\mathbf{I}_{M_P} - \frac{W_{(k,\cdot)}(n)^\top W_{(k,\cdot)}(n) C^{(k-1)}(n)}{W_{(k,\cdot)}(n) C^{(k-1)}(n) W_{(k,\cdot)}(n)^\top + 1} \right) \quad (4.16)$$

$(k = 1, \dots, K)$

$$K(n) = W(n) C^{(K)}(n) \quad (4.17)$$

$$\mathbf{e}(n) = Y(n) - W(n) \hat{\Theta}(n-1)^\top \quad (4.18)$$

$$\hat{\Theta}(n) = \hat{\Theta}(n-1) + \mathbf{e}(n)^\top K(n) \quad (4.19)$$

wobei $W_{(k,\cdot)}(n)$ die k -te Zeile der Messwertematrix $W(n)$ bezeichnet. Durch die Kontrollsequenz

$$C^{(K)}(n) = \left((1-c)^n \mathbf{I}_{M_P} + \sum_{l=1}^n (1-c)^{n-l} W(l)^\top W(l) \right)^{-1} \in \mathbb{R}^{M_P \times M_P} \quad (4.20)$$

wird in Abhängigkeit von der Adaptionkonstante c und der momentanen Messwertematrix $W(n)$ des Prozesses die Parametermatrix in (4.19) zu jedem Zeitschritt aktualisiert. Die Einheitsmatrix \mathbf{I}_{M_P} wird addiert, um für die rekursive Berechnung stabile Startwerte zu erhalten.

Die Berechnung der zeitvarianten Vorhersagefehlerkovarianzmatrix lässt sich mit

$$\hat{\Sigma}(n+1) = (1-c)\hat{\Sigma}(n) + \frac{c}{K}\mathbf{e}(n+1)^\top \mathbf{e}(n+1), \text{ für } 0 < c < 1 \quad (4.21)$$

bzw.

$$\hat{\Sigma}(n+1) = \frac{n}{n+1}\hat{\Sigma}(n) + \frac{1}{(n+1) \cdot K}\mathbf{e}(n+1)^\top \mathbf{e}(n+1), \text{ für } c = 0 \quad (4.22)$$

schätzen.

Die Untersuchung der statistischen Eigenschaften der Parameterschätzung auf der Basis des generalisierten RLS-Algorithmus erfolgte in [116].

4.1.4 Bestimmung der autoregressiven Modellordnung und des Adaptionparameters

Wird von der Voraussetzung ausgegangen, dass sich ein zu analysierender Prozess durch ein MVAR-Modell (4.1) bzw. (4.2) beschreiben lässt, muss ein adäquater Ordnungsparameter p gewählt werden. Die Modellordnung p gibt an, wie weit die Vergangenheit des Prozesses einbezogen werden muss, um eine ausreichend gute Voraussage des aktuellen Prozesswertes zu gewährleisten. Dies ist dann gewährleistet, wenn alle relevanten Frequenzkomponenten des Prozesses modelliert werden können.

Zur Bestimmung der Ordnung p eines MVAR-Modells für ein gegebenes Messsignal mit N Abtastpunkten werden in der Literatur hauptsächlich zwei Ansätze vorgeschlagen, die beide ihren Ursprung in der statistischen Modellselektion haben. Zum Einen ist dies das Kriterium nach Akaike [1], das von Hannan und Kavalieris [80] verallgemeinert wurde (Akaikes Informationskriterium; AIC):

$$AIC = N \log \det(\hat{\Sigma}_{\mathbf{E}}) + C(N)M^2p \text{ mit } C(N) = 2. \quad (4.23)$$

Zum Anderen wird das von Schwarz [143] vorgeschlagene Bayessche Informationskriterium

$$BIC = N \log \det(\hat{\Sigma}_{\mathbf{E}}) + \log(N)M^2p \quad (4.24)$$

verwendet. Dabei bezeichnet

$$\hat{\Sigma}_{\mathbf{E}} = \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N \hat{\mathbf{E}}(n)^\top \hat{\mathbf{E}}(n) \quad (4.25)$$

die Schätzung der Fehlerkovarianzmatrix des unkorrelierten normalverteilten Vorher-

sagefehlerprozesses \mathbf{E} . Der AIC- und der BIC-Ansatz haben die Gemeinsamkeit, dass sie die Fehlerkovarianzmatrix $\hat{\Sigma}_{\mathbf{E}}$ und einen Strafterm, der proportional zur Ordnung ist, betrachten. Da mit steigendem p die Fehlerkovarianz geringer und der Strafterm größer wird, existiert ein Minimum des BIC- bzw. AIC-Wertes. Der Nachteil des AIC-Kriteriums mit $C(N)=2$ gegenüber dem BIC-Kriterium ist, dass der Strafterm in (4.23) unabhängig von der Anzahl der Abtastpunkte N ist. Ist N sehr groß, werden beim AIC-Kriterium AR-Modelle größerer Ordnung p bzw. allgemein Modelle mit verhältnismäßig vielen Parametern ausgewählt, obwohl mit einer geringeren Parameteranzahl der Prozess ausreichend gut modelliert wird. Dieser negative Effekt lässt sich beseitigen, indem $C(N)$ nicht konstant, sondern von der Länge der Zeitreihe abhängig gewählt wird. Mit der Zuweisung $C(N)=\log(N)$ geht (4.23) in das BIC-Kriterium über.

Das BIC- und AIC-Kriterium sind für stationäre AR-Prozesse (4.1) entwickelt worden. Für stückweise stationäre Prozesse erfolgt die Schätzung der Ordnung p für einzelne Teilintervalle des Prozesses, in denen Stationarität vorliegt. Das maximale p aller Teilintervalle ist dann bindend.

Für die zeitvariante MVAR-Modellierung (4.2) ist neben der Ordnung p noch die Adaptionkonstante c zu bestimmen. Schlögel [139] schlägt folgende Größe für die gleichzeitige Bestimmung von c und p vor:

$$\sigma_{rel}^2(p, c) = \frac{\det \hat{\Sigma}_{\mathbf{E}}(p, c)}{\det \hat{\Sigma}_{\mathbf{Y}}} . \quad (4.26)$$

Die relative Fehlervarianz $\sigma_{rel}^2(p, c)$ beschreibt die mit der geschätzten Kovarianz $\hat{\Sigma}_{\mathbf{Y}}$ von \mathbf{Y} normierte Fehlerkovarianz (4.25) des geschätzten Vorhersagefehlerprozesses $\hat{\mathbf{E}}$ eines MVAR-Modells mit beliebig, aber fest gewählten c und p . Die Parameter p und c werden so gewählt, dass $\sigma_{rel}^2(p, c)$ minimal ist.

In Simulationen konnte gezeigt werden, dass diese Größe für zeitvariante AR-Prozesse adäquate Werte für die Adaptionkonstante c sowie für die AR-Ordnung p lieferte.

Bei der Anwendung auf reale Daten konnte gezeigt werden, dass sich die Bestimmung der Parameter p und insbesondere c schwer automatisieren lässt [137, 160, 86]. Vielmehr ist ein Abwägen zwischen den berechneten Modellparametern, die sich aus den oben genannten Kriterien ergeben, und den Analysebedingungen notwendig. Die Anwendung von (4.26) hat bei vielen Analysen, die auf zeitvariante MVAR-Modellen beruhen, eine zu kleine Adaptionkonstante c ergeben.

Aus diesem Grund sind nachfolgend einige Erfahrungen bei der Schätzung der Parameter c und p für Analysen mit realen Daten zusammengefasst worden:

Zu Beginn wird die AR-Ordnung p mit Hilfe des Kriteriums (4.23) und einem geeignetem $C(N)$, z. B. $C(N)=2$ oder $C(N)=\log(N)$, für ausgewählte Intervalle des mehrdimensionalen Prozesses, in denen Stationarität angenommen wird, berechnet. Das maximale berechnete p aller Intervalle dient dann als Richtwert p_{AIC} für die AR-Ordnung. Mit diesem Richtwert ist das entsprechende AR-Leistungsspektrum mit Hilfe von (2.15) zu berechnen. Das berechnete AR-Leistungsspektrum wird mit dem Fourier-Leistungsspektrum des Messsignals visuell verglichen. Hierbei müssen alle wesentlichen Frequenzkomponenten beider Spektren übereinstimmen. Wenn nicht, wird die AR-Ordnung sequentiell geändert, bis eine ausreichende Übereinstimmung der relevanten Frequenzkomponenten erreicht ist. Letztendlich ist das kleinste p aller möglichen AR-Ordnungen zu wählen.

Die durch das visuelle Vergleichen der Spektren ermittelte AR-Ordnung p kann größer sein als p_{AIC} . Im Allgemeinen ist eine zu hohe AR-Ordnung günstiger als eine zu niedrige, bei der wesentliche Informationen, die eventuell in der weiter zurückliegenden Vergangenheit des Prozesses enthalten sind, nicht erfasst werden. Jedoch ist darauf zu achten, dass eine zu hoch gewählte Ordnung unter Umständen zu einer instabilen AR-Parameterschätzung führt.

Die Vorgehensweise des visuellen Vergleiches soll an einem Beispiel demonstriert werden:

BEISPIEL: In Abbildung 4.1 sind drei AR-Leistungsspektren, basierend auf verschiedenen AR-Ordnungen, sowie das Fourier-Leistungsspektrum eines EEG-Signals (schwarze dicke Linie) dargestellt. Die gestrichelte graue Linie repräsentiert die Ordnung $p=12$, die mit Hilfe des AIC-Kriterium ermittelt wurde. Im vergrößerten Ausschnitt (4.1-B) wird ersichtlich, dass die relevanten Frequenzen um 11 Hz nicht erfasst werden. Mit $p=20$ (gestrichelte schwarze Linie) wird diese Frequenzkomponente schwach und mit $p=40$ (graue Linie) zufriedenstellend erkannt.

Mit der so gewonnenen Ordnung p kann die Adaptionkonstante adjustiert werden. Dies ist anhand der zeitvariant geschätzten Parameterverläufe möglich. Dabei müssen einerseits Dynamik und Variation des Signals quantifiziert werden können, andererseits muss eine ausreichende Parameterschätzgüte angestrebt werden. Wird die Adaptionkonstante c klein gewählt (nahe Null), so wird in der Regel eine gute Parameterschätzgüte erreicht (geringe Fluktuationen im Parameterschätzverlauf). Diese bessere Schätzgüte geht zu Lasten einer geringen Adaptiongeschwindigkeit der AR-Parameter. Bei Erhöhung von c steigt die Adaptiongeschwindigkeit auf Kosten einer schlechteren Parameterschätzgüte.

Erfahrungen bei der Anwendung der zeitvarianten Kohärenzanalyse [116] auf der Grundlage zeitvarianter MVAR-Modelle zeigen, dass c für EEG-Daten fest gewählt wer-

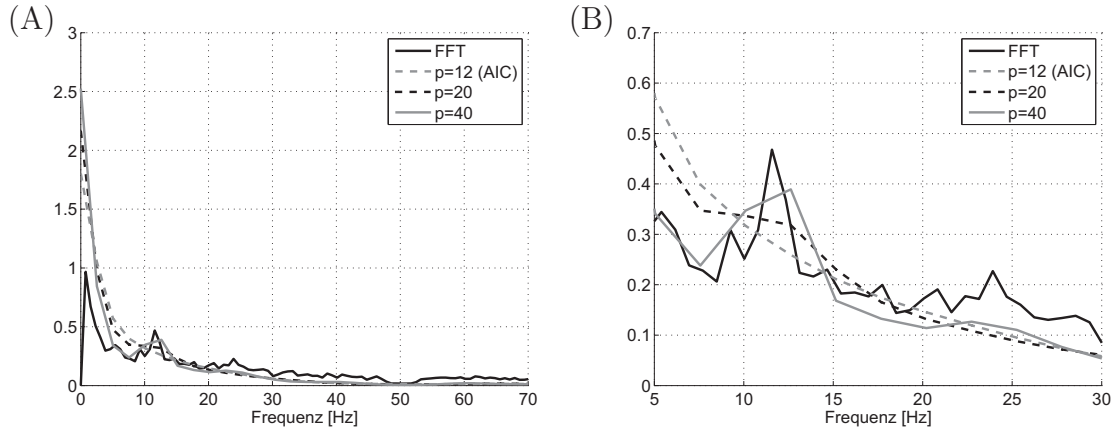


Abbildung 4.1: Vergleich von drei verschiedenen AR-Leistungsspektren mit dem Fourier-Leistungsspektrum eines EEG-Signals (schwarze dicke Linie). Darstellung der AR-Leistungsspektren nach Anpassung an das EEG-Signal für $p=12$ (gestrichelte graue Linie; entsprechend des AIC-Kriteriums), $p=20$ (gestrichelte schwarze Linie) und $p=40$ (graue Linie). Teilbild (A) stellt den Frequenzbereich von 0 Hz bis 70 Hz und (B) den Ausschnitt von 5 Hz bis 30 Hz dar.

den kann und dass $\frac{1}{c}$ annähernd der maximalen Frequenz entspricht, die im Signal von Interesse ist. Unsere Erfahrungen bei der EEG-Analyse bestätigten diesen Vorschlag zur Bestimmung von c . Für fMRT-Daten war dieser Erfahrungswert nicht erfolgreich einsetzbar. Die Bestimmung von c erfolgte nach dem oben beschriebenen Abwägen zwischen Schätzgüte und Dynamikerkennung innerhalb eines Bereiches von c , der eine Parameterschätzung zuließ. Der Bereich für eine adäquate Adaptionkonstante lag meist zwischen $0 < c < 0.1$.

BEISPIEL: In Abbildungen 4.2 sind verschiedene Adaptionkonstanten c bei der MVAR-Anpassung an ein dreidimensionales EEG-Signal getestet worden. Dabei zeigt die Abbildung (4.2-B) einen Zeitabschnitt eines EEG-Signals von (4.2-A). In (4.2-C) und (4.2-D) sind die dazugehörigen geschätzten Parameterverläufe eines AR-Parameters $a_{5,22}(n)$ des dreidimensionalen AR(40)-Modells für die Adaptionkonstanten $c=0.07$, $c=0.03$ und $c=0.005$ dargestellt. Das EEG-Signal (4.2-A) bzw. (4.2-B) besitzt eine zeitliche Variation, welche sich in gewisser Hinsicht in dem geschätzten AR-Parameterverlauf widerspiegeln muss.

Die Signalvariation wird mit $c=0.03$ (schwarze Linie) und $c=0.07$ (dünne graue Linie) wiedergegeben, wobei bei $c=0.07$ eine große Varianz des Parameterschätzverlaufs vorliegt (starke Fluktuationen). Die geringsten Fluktuationen sind bei $c=0.005$ festzustellen. Bei dieser Adaptionkonstante wird die Signalvariation jedoch nicht wiedergegeben. Da die Verläufe für $c=0.03$ und $c=0.07$ jeweils eine annehmbare Variation zeigen, ist die Adaptionkonstante $c=0.03$ vorzuziehen, weil dadurch eine stabilere Schätzung zu erwarten ist.

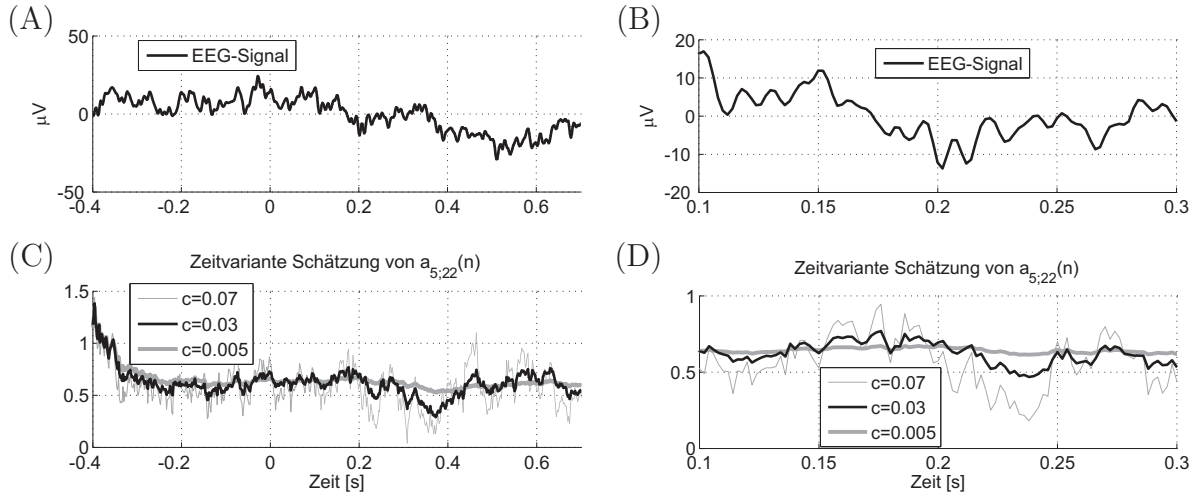


Abbildung 4.2: Verlauf eines zeitvariant geschätzten AR-Parameters (Abbildungen (C) und (D)) für ein EEG-Signal ((A) und (B)) mit unterschiedlichen Adaptionskonstanten $c=0.07$ (dünne graue Linie), $c=0.03$ (schwarze Linie) und $c=0.005$ (dicke graue Linie). Die Abbildungen (A) und (C) stellen einen Zeitbereich von -0.4 bis 0.7 Sekunden und (B) und (D) einen Ausschnitt von 0.1 bis 0.3 Sekunden dar.

4.1.5 Definition des linearen GCI

Der lineare GCI basiert auf der Modellierung multivariater linearer AR-Prozesse (4.1).

Im Allgemeinen lässt sich die Granger-Kausalität mit Hilfe von M -dimensionalen AR-Modellen entweder über die Kreuzterme der Parametermatrizen $\mathbf{A}_r = (a_{r,ij})_{i,j=1,\dots,M}$ mit $i \neq j$ und $r=1, \dots, p$ oder über die Varianz

$$\text{Var}(E_i|\mathbf{Y}), \text{ für alle } i = 1, \dots, M \quad (4.27)$$

der unkorrelierten Vorhersagefehler E_1, \dots, E_M bestimmen. Die Varianz wird dann mittels $\hat{E}_1, \dots, \hat{E}_M$ geschätzt (AR-Analysator). Der GK-Ansatz über die Kreuzparameter kann prinzipiell mit Hilfe eines statistischen Tests auf Granger-Nicht-Kausalität einer j -ten Komponente auf eine i -te Komponente mit der Nullhypothese $H_0: a_{r,ij} = 0$ für alle $r=1, \dots, p$ eines zu untersuchenden Komponentenpaars Y_i und Y_j erfolgen. Auf diese Variante der GK soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen und auf Grangers Bedingung für Nicht-Kausalität hingewiesen werden [73]. Die vorgestellte PDC ist eine Umsetzung dieses linearen GK-Prinzips im Frequenzbereich.

Der im weiteren Verlauf eingeführte lineare GCI-Ansatz basiert auf der Varianzbetrachtung der Vorhersagefehler von MVAR-Modellen (4.27). Dazu werden MVAR-Modelle mit unterschiedlichen Dimensionen betrachtet, d. h. ein M -dimensionales AR-Modell und M Modelle der Dimension $(M-1)$. Das M -dimensionale Modell modelliert

den vollständigen AR-Prozess

$$\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_i, \dots, Y_{j-1}, Y_j, Y_{j+1}, \dots, Y_M)^\top, \quad (4.28)$$

bei dem alle Komponenten erfasst werden. Dagegen repräsentieren die $(M-1)$ -dimensionalen Modelle Subprozesse

$$\Psi_{-j} = (Y_1, \dots, Y_{j-1}, Y_{j+1}, \dots, Y_M)^\top, \text{ für alle } j = 1, \dots, M, \quad (4.29)$$

bei denen jeweils eine j -te Komponente nicht berücksichtigt wird. Um den linearen GCI von einer Prozesskomponente Y_j auf eine andere Komponente Y_i berechnen zu können, wird die i -te Komponente eines vollständigen M -dimensionalen AR-Modells

$$y_i(n) = \sum_{m=1}^M \sum_{r=1}^p \hat{a}_{r;im} y_m(n-r) + \hat{e}_i | \mathbf{Y}(n) \quad (4.30)$$

an das Messsignal $\{(x_1(n), \dots, x_M(n))^\top\}_{n=1}^N$ für \mathbf{Y} angepasst. Weiterhin erfolgt eine entsprechende Anpassung des um die j -te Komponente reduzierten $(M-1)$ -dimensionalen AR-Modells

$$y_i(n) = \sum_{\substack{m=1 \\ m \neq j}}^M \sum_{r=1}^p \hat{b}_{r,im} y_m(n-r) + \hat{e}_i | \Psi_{-j}(n) \quad (4.31)$$

an das um x_j reduzierte Messsignal $\{(x_1(n), \dots, x_{j-1}(n), x_{j+1}(n), \dots, x_M(n))^\top\}_{n=1}^N$ für Ψ_{-j} . Mit Hilfe der geschätzten Varianz des Vorhersagefehlers der i -ten Komponente

$$\sigma^2(e_i | \mathbf{Y}), \text{ für alle } i = 1, \dots, M \quad (4.32)$$

des vollen MVAR-Modells \mathbf{Y} und der entsprechenden Varianz des Vorhersagefehlers

$$\sigma^2(e_{j(i)} | \Psi_{-j}), \text{ für alle } i = 1, \dots, M \quad (4.33)$$

des unvollständigen MVAR-Modells Ψ_{-j} , wobei

$$j(i) = \begin{cases} i, & i < j \\ i-1, & i > j \end{cases} \quad (4.34)$$

gilt, beschreibt der lineare GCI

$$\Gamma_{j \rightarrow i} = \log \left[\frac{\sigma^2(e_{j(i)} | \Psi_{-j})}{\sigma^2(e_i | \mathbf{Y})} \right] \quad (4.35)$$

die gerichtete Interaktion von Y_j auf Y_i . Die Indextransformation (4.34) ist notwendig, da die i -ten Komponenten von \mathbf{Y} und Ψ_{-j} nicht notwendigerweise übereinstimmen müssen. Für den zeitvarianten Fall ergibt sich in analoger Weise

$$\Gamma_{j \rightarrow i}(n) = \log \left[\frac{\sigma_n^2(e_{j(i)} | \Psi_{-j})}{\sigma_n^2(e_i | \mathbf{Y})} \right], \quad (4.36)$$

mit

$$\sigma_n^2(e_i | \cdot) = \sigma^2(e_i(n) | \cdot). \quad (4.37)$$

4.1.6 Simulationen

Ziel der folgenden beiden Simulationen ist die Testung der Eigenschaften des zeitvarianten linearen GCI. Die Simulationen basieren auf MVAR-Prozessen, in denen sehr schnelle Änderungen der gerichteten Interaktionen zwischen den Komponenten stattfinden.

In der ersten Simulation wird der Einfluss der Wahl der Adaptionkonstante c auf die zeitvariante GCI-Schätzung dargestellt.

Die zweite Simulation zeigt Unterschiede zwischen der bivariaten und multivariaten GCI-Analyse hinsichtlich der Detektion indirekt gerichteter Interaktionen.

4.1.6.1 Konvergenzverhalten des zeitvarianten GCI

Simulation: Der simulierte bivariate Gesamtprozess \mathbf{Y} der Länge $N=1536$ setzte sich aus drei Teilprozessen $\mathbf{Y}^{(A)}$, $\mathbf{Y}^{(B)}$ und $\mathbf{Y}^{(C)}$ zusammen. Die Grundlage für $\mathbf{Y}^{(A)}$, $\mathbf{Y}^{(B)}$ und $\mathbf{Y}^{(C)}$ waren jeweils stationäre bivariate AR(2)-Prozesse. Die Kopplung zwischen den beiden Komponenten Y_1 und Y_2 waren in jedem der drei Prozessintervalle I_A ($n=1, \dots, 512$), I_B ($n=513, \dots, 1024$) und I_C ($n=1025, \dots, 1536$) unterschiedlich. So bestand im Anfangsintervall I_A eine Interaktion $Y_1 \Rightarrow Y_2$, im mittleren Zeitabschnitt I_B keine Interaktion zwischen Y_1 und Y_2 und im letzten Abschnitt I_C eine Interaktion $Y_2 \Rightarrow Y_1$. Die Interaktion $Y_2 \Rightarrow Y_1$, realisiert durch die AR-Parameter $a_{1;12}=0.4$ und $a_{2;12}=0.1$, wurde dabei mit einer geringeren Stärke als $Y_1 \Rightarrow Y_2$ ($a_{1;21}=0.8$, $a_{2;21}=0.2$) eingestellt. Für die Realisierung der drei Teilprozesse (AR-Generator) bildeten folgende AR-Parameter die Grundlage:

$$\begin{array}{ll}
& \mathbf{A}_1(n) \qquad \qquad \mathbf{A}_2(n) \\
I_A \quad (1 \leq n \leq 512) & : \begin{pmatrix} 0.2 & 0.0 \\ 0.8 & 0.2 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 0.1 & 0.0 \\ 0.2 & 0.1 \end{pmatrix} \\
I_B \quad (513 \leq n \leq 1024) & : \begin{pmatrix} 0.2 & 0.0 \\ 0.0 & 0.2 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 0.1 & 0.0 \\ 0.0 & 0.1 \end{pmatrix} \\
I_C \quad (1025 \leq n \leq 1536) & : \begin{pmatrix} 0.2 & 0.4 \\ 0.0 & 0.2 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 0.1 & 0.1 \\ 0.0 & 0.1 \end{pmatrix}
\end{array} \quad (4.38)$$

Es wurde für alle n eine einheitliche Kovarianzmatrix $\text{Cov}(\mathbf{E}(n)) = \mathbf{I}_2$ des mittelwertfreien und unkorrelierten Gaußschen Rauschprozesses verwendet (AR-Generator).

Insgesamt wurden 20 Realisierungen von $\mathbf{Y} = [\mathbf{Y}^{(A)}, \mathbf{Y}^{(B)}, \mathbf{Y}^{(C)}]$ simuliert. Somit lagen $K=20$ Messwiederholungen für die Prüfung des zeitvarianten GCI vor.

Ergebnisse: Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.3 dargestellt. Für die zeitvariante Schätzung (siehe Abschnitt 4.1.3) wurden verschiedene Adaptionenkonstanten c sowie eine feste AR-Ordnung $p=2$ gewählt. Die dicken schwarzen Zeitverläufe repräsentieren die zeitvarianten GCI-Werte für die gerichtete Interaktion von Komponente Y_1 nach Y_2 ($\Gamma_{1 \rightarrow 2}(n)$), die dicken grauen GCI-Verläufe stellen den umgekehrten Fall $\Gamma_{2 \rightarrow 1}(n)$ dar. Die dünnen schwarzen bzw. grauen Linien stehen für die entsprechenden zeitinvariant geschätzten GCI-Werte $\Gamma_{1 \rightarrow 2}$ bzw. $\Gamma_{2 \rightarrow 1}$ in den einzelnen Abschnitten I_A , I_B und I_C . Die simulierten Interaktionen wurden mit den Adaptionenkonstanten $c=0.1$ (Abbildung 4.3-A), $c=0.048$ (4.3-B) und $c=0.005$ (4.3-C) in unterschiedlicher Qualität richtig erkannt. Die Adaptionenkonstante $c=0.048$ (4.3-B) wurde dabei durch das Kriterium (4.26) ermittelt. Für $c=0.048$ werden die simulierten gerichteten Interaktionswechsel nach einer gewissen Adaptionenzeit erkannt. Die größere Adaptionenkonstante $c=0.1$ (4.3-A) bewirkt eine geringere Konvergenzzeit auf Kosten etwas höherer Fluktuationen bei den GCI-Schätzungen $\Gamma_{1 \rightarrow 2}(n)$ und $\Gamma_{2 \rightarrow 1}(n)$ um die entsprechenden zeitinvarianten GCI-Werte (dünne Linien). Die Fluktuationen für $c=0.005$ (4.3-C) sind am geringsten. Jedoch sind die Adaptionenzeiten von $\Gamma_{1 \rightarrow 2}(n)$ und $\Gamma_{2 \rightarrow 1}(n)$ zu hoch.

4.1.6.2 Multivariater versus bivariater GCI

Die folgende Simulation sowie deren Interpretation wurde in [160] bereits publiziert.

Simulation: Die Basis der Simulation war ein fünfdimensionaler stationärer MVAR-Prozess der Ordnung $p=2$ nach Baccala und Sameshima [9]. In dieser Arbeit wurden

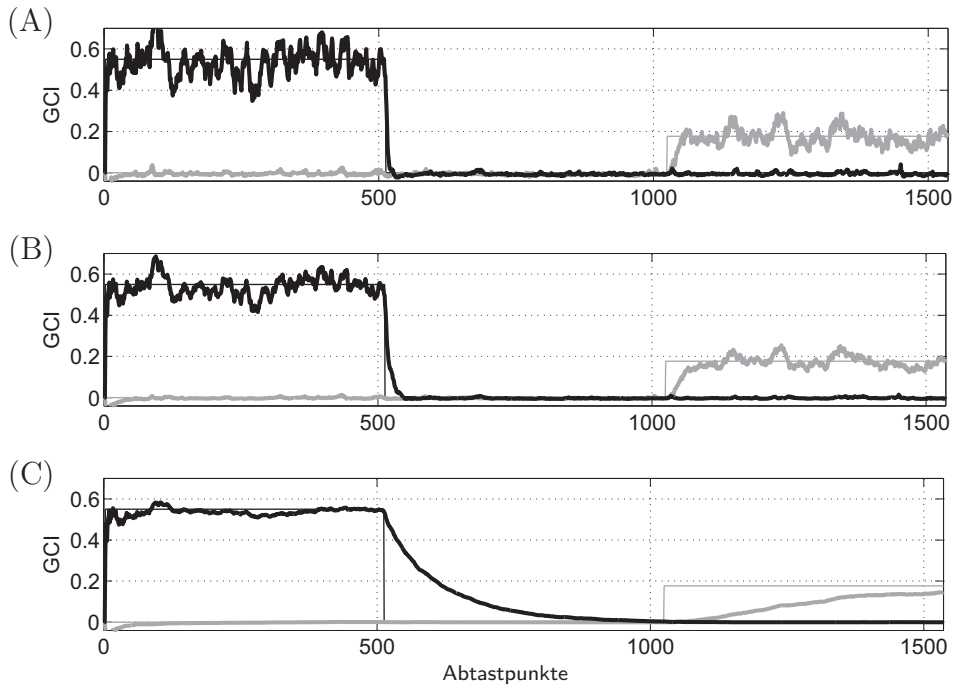


Abbildung 4.3: Prüfung des zeitvarianten linearen GCI mit verschiedenen Adaptionskonstanten $c=0.1$ (A), $c=0.048$ (B) und $c=0.005$ (C). Die zu Grunde liegende Simulation bestand aus drei aufeinander folgenden stationären bivariaten AR-Prozessen mit den AR-Ordnungen $p=2$ und unterschiedlichen Parametersätzen (4.38). Der Wechsel zwischen den Teilprozessen und den damit verbundenen gerichteten Interaktionsänderungen erfolgte immer nach 512 Abtastpunkten. Die dicken schwarzen Zeitverläufe repräsentieren die zeitvarianten GCI-Berechnungen der gerichteten Interaktion von Komponente Y_1 nach Y_2 $\Gamma_{1 \rightarrow 2}(n)$, die dicken grauen GCI-Verläufe $\Gamma_{2 \rightarrow 1}(n)$ der GCI-Prüfung für die umgekehrte Interaktionsrichtung. Die dünnen schwarzen bzw. grauen Linien in den einzelnen Abschnitten I_A , I_B und I_C stehen für die entsprechenden zeitinvariant geschätzten GCI $\Gamma_{1 \rightarrow 2}$ bzw. $\Gamma_{2 \rightarrow 1}$.

gerichtete Interaktionen innerhalb des Frequenzbereiches mittels der PDC untersucht. Die AR-Parameter der Simulation wurden so gewählt, dass die gerichtete Interaktionskette $Y_1 \Rightarrow Y_2$, $Y_2 \Rightarrow Y_3$, $Y_3 \Rightarrow Y_4$, $Y_4 \Rightarrow Y_5$ sowie eine zurückführende Interaktion $Y_5 \Rightarrow Y_4$ untersucht werden konnte. Für die Simulation lagen folgende zeitinvarianten Parameter des fünfdimensionalen AR(2)-Prozesses zu Grunde [9]:

$$\begin{matrix} \mathbf{A}_1 & \mathbf{A}_2 \end{matrix} \quad \begin{pmatrix} 0.95\sqrt{2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -0.5 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.5 & 0.25\sqrt{2} & 0.25\sqrt{2} \\ 0 & 0 & 0 & -0.25\sqrt{2} & 0.25\sqrt{2} \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} -0.9025 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} . \quad (4.39)$$

Der unkorrelierte mittelwertfreie Gaußsche Rauschprozess \mathbf{E} des AR-Generators hatte eine fünfdimensionale Einheitsmatrix als Kovarianzmatrix.

Die Modifikation der vorliegenden Simulation gegenüber der in [9] bestand darin, dass drei Prozessintervalle verwendet wurden: Ein Intervall I_B (Abtastpunkte $n=513, \dots, 1024$) mit den beschriebenen gerichteten Interaktionen und zwei Prozessabschnitte I_A ($n=1, \dots, 512$) und I_C ($n=1025, \dots, 1536$) ohne gerichtete Interaktionen. Der Gesamtprozess hatte somit eine Länge von $N=1536$ Abtastpunkten. In den beiden Intervallen I_A und I_C ohne gerichtete Interaktionen repräsentieren die simulierten Prozesskomponenten Y_2 und Y_3 Rausch- und Y_1 , Y_4 sowie Y_5 eindimensionale AR-Prozesse (vgl. (4.39), wobei $a_{r;j}=0$ für alle $i \neq j$ und $r=1, 2$ gilt).

Abbildung 4.4-B zeigt die Struktur der gerichteten Interaktionen im mittleren Zeitintervall I_B . Die entsprechenden trivialen Strukturen unabhängiger Prozesskomponenten in den Zeitintervallen I_A und I_C sind in den Abbildungen 4.4-A bzw. 4.4-C dargestellt.

Die Simulation wurde 20-mal wiederholt. Somit lagen für die Prüfung des GCI insgesamt $K=20$ Messwiederholungen vor.

Ergebnisse: Die Prüfung des zeitvarianten GCI (4.36) erfolgte auf der Basis zeitvarianter AR-Modelle der Dimension $M=2$ für die bivariate und der Dimension $M=5$ für die multivariate GCI-Variante. Für die zeitvariante Schätzung der zu Grunde liegenden MVAR-Modelle wurde die Adaptionkonstante $c=0.03$ gewählt. Weiterhin galt $p=2$ für die AR-Ordnung.

Die Ergebnisse der Prüfung des bivariaten und multivariaten GCI sind in der Abbildung 4.4-D dargestellt.

Die multivariate GCI-Analyse (schwarze GCI-Verläufe) führt zur korrekten Detektion

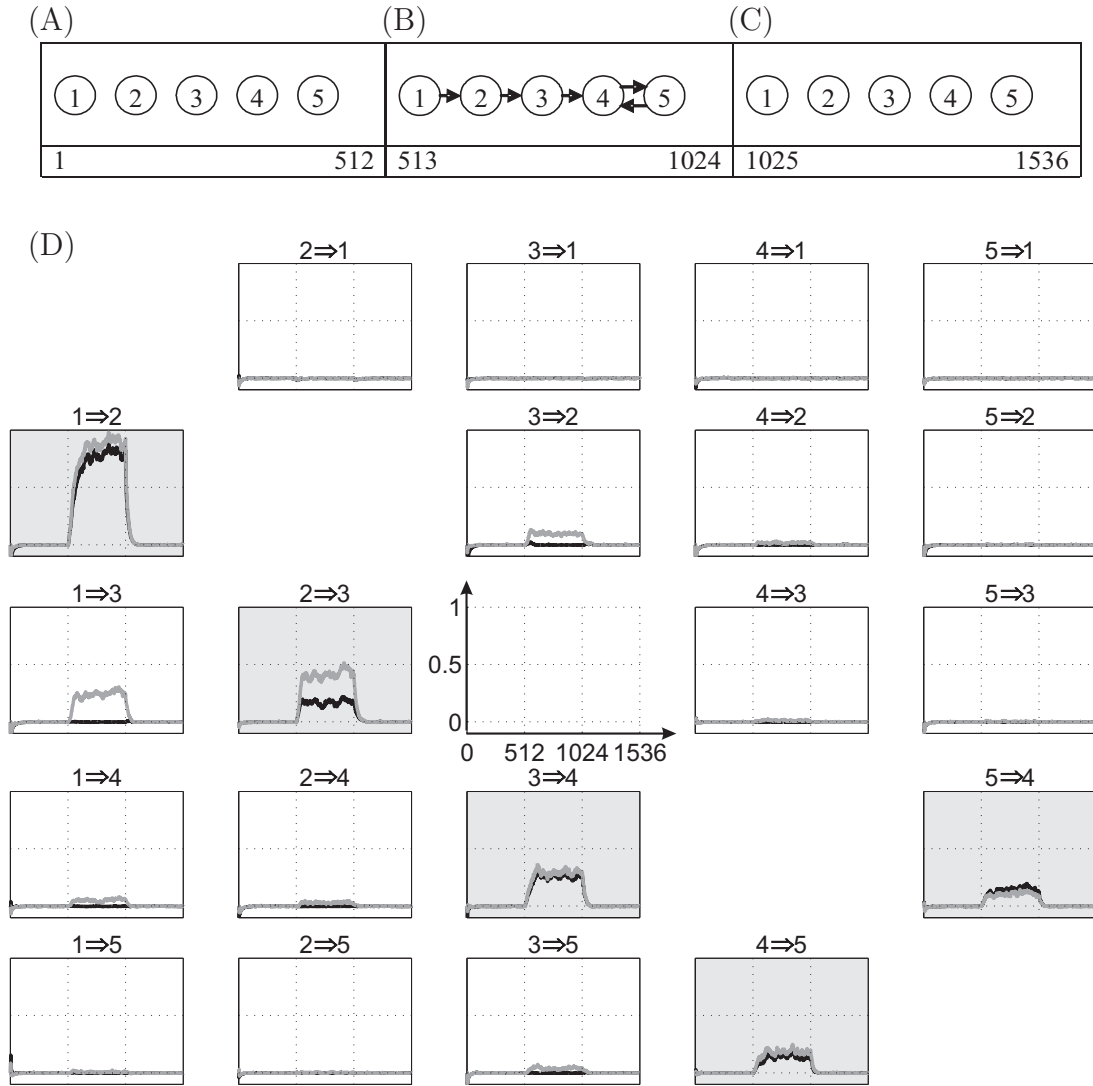


Abbildung 4.4: Die drei Prozessintervalle (A), (B) und (C) zeigen die gerichteten Interaktionen zwischen den fünf Komponenten Y_1, \dots, Y_5 der Simulation. Die gerichteten Interaktionen $Y_1 \Rightarrow Y_2$, $Y_2 \Rightarrow Y_3$, $Y_3 \Rightarrow Y_4$, $Y_4 \Rightarrow Y_5$ sowie eine zurückführende Interaktion $Y_5 \Rightarrow Y_4$ bestehen nur im mittleren Zeitintervall (B). In den anderen beiden Zeitintervallen (A) und (C) liegen keine gerichteten Interaktionen zwischen den Komponenten vor.

Die Ergebnisse der zeitvarianten bivariaten (graue GCI-Verläufe) und multivariaten (schwarze GCI-Verläufe) GCI-Analyse sind in (D) dargestellt. Im mittleren Zeitintervall zeigen die bivariaten GCI-Verläufe sowohl direkt als auch indirekt gerichtete Interaktionen, dagegen werden durch die multivariate GCI-Analyse ausschließlich direkt gerichtete Interaktionen detektiert (Teilbilder mit grauen Hintergrund). Der vermittelnde Einfluss der Komponente Y_2 bewirkt bei der bivariaten GCI-Analyse die Detektion der indirekt gerichteten Interaktionen $Y_1 \Rightarrow Y_3$ und $Y_3 \Rightarrow Y_2$. Weiterhin lassen sich durch diesen Einfluss die größeren Werte von $\Gamma_{2 \rightarrow 3}(n)$ der bivariaten gegenüber der multivariaten GCI-Berechnung erklären. Beide GCI-Ansätze reagieren auf die Interaktionsänderungen zwischen den drei Intervallen nach einer gewissen Adaptationszeit.

gerichteter Interaktionen entsprechend der simulierten Interaktionen (Abbildungen 4.4–A,B,C) bzw. der Ergebnisse der PDC–Analyse von Baccala et al. [9]. Die im Modell enthaltenen Interaktionen sind in der Abbildung 4.4–D grau hinterlegt.

Die bivariate GCI–Analyse (graue GCI–Verläufe) detektiert in den Zeitintervallen I_A und I_C keine gerichteten Interaktionen. Dieses Ergebnis entspricht dem simulierten Prozess in I_A und I_C . Im Zeitintervall I_B werden neben den gerichteten Interaktionen der multivariaten Untersuchung auch indirekte und falsche Interaktionen angezeigt. Im Abschnitt 2.2.3 wurden die Gründe für diese zusätzlichen und falsch detektierten Interaktionen beschrieben. Beispielsweise lässt sich die indirekte gerichtete Interaktion $Y_1 \Rightarrow Y_3$ ($\Gamma_{1 \rightarrow 3}^{\text{biv}}(n)$) sowie die falsch detektierte gerichtete Interaktion $Y_3 \Rightarrow Y_2$ ($\Gamma_{3 \rightarrow 2}^{\text{biv}}(n)$) durch den Einfluss der Komponente Y_2 erklären.

In der Simulation nach [9] vermittelt der Prozess Y_2 eine Interaktion von Y_1 auf den Prozess Y_3 . Die Folge ist die indirekt gerichtete Interaktion $Y_1 \Rightarrow Y_3$. Der falsch detektierte GCI–Verlauf $\Gamma_{3 \rightarrow 2}^{\text{biv}}(n)$ erklärt sich durch die Abhängigkeit der Prozesse Y_2 und Y_3 vom selben Prozess Y_1 . Für Y_2 ist diese Abhängigkeit direkt und für Y_3 — wie oben erwähnt — indirekt. Y_1 stellt bei der bivariaten GCI–Analyse zwischen den Komponenten Y_2 und Y_3 eine nicht berücksichtigte Prozesskomponente dar, die auf Y_2 und Y_3 Einfluss hat (siehe Fall 2 im Abschnitt 2.2.3).

Neben $\Gamma_{1 \rightarrow 3}^{\text{biv}}(n)$ sind noch die indirekt gerichteten Interaktionen $\Gamma_{1 \rightarrow 4}^{\text{biv}}(n)$, $\Gamma_{2 \rightarrow 4}^{\text{biv}}(n)$ und $\Gamma_{3 \rightarrow 5}^{\text{biv}}(n)$ bei der bivariaten GCI–Analyse erkennbar.

Der Vergleich der in Abbildung 4.4–D grau hinterlegten GCI–Verläufe der bivariaten und multivariaten Analyse ergibt ähnliche Werte bis auf die Ausnahme $\Gamma_{2 \rightarrow 3}(n)$. Die größeren Werte der bivariaten GCI–Analyse gegenüber der multivariaten ($\Gamma_{2 \rightarrow 3}^{\text{biv}}(n) > \Gamma_{2 \rightarrow 3}^{\text{mult}}(n)$) lassen sich ebenfalls durch den mittelbaren Einfluss der Komponente Y_2 erklären. Durch die Partialisierung der multivariaten GCI–Analyse wird der Einfluss von Y_1 berücksichtigt.

4.2 SETAR–Modellierung

Die GCI–Berechnung auf der Basis zeitvarianter AR–Modelle ermöglicht die zeitvariante Detektion gerichteter Interaktionen in einem mehrdimensionalen Signal. Der zeitvariante lineare GCI ist nicht an die Voraussetzung der Prozessstationarität gebunden und ermöglicht die dynamische Anpassung des GCI an zeitliche Veränderungen von Interaktionen. Ein Nachteil der Methode ist, dass das Signal nur im Sinne eines linearen Signals beschrieben werden kann. Gerade bei biomedizinischen Daten sind aber nichtlineare Eigenschaften im Signal vorhanden. Um diese Signale mit nichtlinearem Charakter mittels des GCI untersuchen zu können, müssen nichtlineare Modelle verwendet werden, aus denen Vorhersagefehler resultieren. Eine Möglichkeit bieten stückwei-

se lineare Modelle, die so genannten (M)SETAR ((multivariate) self-exciting threshold autoregressive)–Modelle [150]. MSETAR–Modelle realisieren eine regime– bzw. zustandsabhängige MVAR–Modellierung. Sie eignen sich für die Analyse z. B. transienter Signale mit nichtlinearem Charakter, Oszillatorsignale oder Signale mit Sättigungs– und Sprungeigenschaften.

4.2.1 Modell und Schätzer

Sei \mathbf{Y} ein M –dimensionaler Prozess und R_1, \dots, R_L sei eine Partition des \mathbb{R}^M . Die einzelnen Teilmengen R_l nennt man Regime. Weiterhin sei

$$Y_{n,d}^{(l)} = \begin{cases} 1, & \mathbf{Y}(n-d) \in R_l \\ 0, & \text{sonst} \end{cases} \quad (4.40)$$

eine Indikatorvariable, die ein Regime R_l in Abhängigkeit von einem Verzögerungsparameter d identifiziert. Dann ist

$$\mathbf{Y}(n) + \sum_{l=1}^L Y_{n,d}^{(l)} \left[a_0^{(l)} + \sum_{r=1}^{p_L} \mathbf{A}_r^{(l)} \mathbf{Y}(n-r) \right] = \sum_{l=1}^L Y_{n,d}^{(l)} \mathbf{E}^{(l)}(n) \quad (4.41)$$

eine MSETAR(l, p_L)–Prozess mit Verzögerung d . Dabei ist $\mathbf{E}^{(l)}$ ein mittelwertfreier unkorrelierter Rauschprozess im Regime R_l . Durch die Indikatorvariable $Y_{n,d}^{(l)}$ wird festgelegt, welches der Regime R_1, \dots, R_L und damit welches der zustandsabhängigen AR–Modelle mit der dazugehörigen Ordnung p_1, \dots, p_L in Abhängigkeit des d Schritte zurückliegenden Signalwertes gewählt wird. Die Partition R_1, \dots, R_L wird bei dieser Modellierung durch geeignete Schwellen (thresholds) in jeder der M reellen Achsen des \mathbb{R}^M definiert. Zur Vereinfachung der Schreibweise wird nachfolgend angenommen, dass die auftretenden Modellordnungen alle gleich p sind.

Für die Schätzung der Modellparameter, im speziellen der $a_0^{(l)}$ – sowie $\mathbf{A}^{(l)}$ –Parameter, bietet sich eine Generalisierung des LMS–Verfahrens an [4]. Dieser Algorithmus arbeitet entsprechend des stochastischen Gradientenverfahrens mittels rekursiver Aktualisierungen der Modellparameter (vgl. (4.4)). Für die Beschreibung der Aktualisierung soll folgende Notation gelten:

$$\left(\boldsymbol{\Theta}^{(l)} \right)^\top = - \left[a_0^{(l)}, \mathbf{A}_1^{(l)}, \dots, \mathbf{A}_p^{(l)} \right] \quad (4.42)$$

$$\boldsymbol{\phi}(n)^\top = \left[1, \mathbf{Y}(n)^\top, \dots, \mathbf{Y}(n-p+1)^\top \right] . \quad (4.43)$$

Diese Notation modifiziert Gleichung (4.41) wie folgt:

$$\mathbf{Y}(n) = \sum_{l=1}^L Y_{n,d}^{(l)} \left(\boldsymbol{\Theta}^{(l)} \right)^\top \boldsymbol{\phi}(n-1) + \sum_{l=1}^L Y_{n,d}^{(l)} \mathbf{E}^{(l)}(n) . \quad (4.44)$$

Mit $a \in (0, 1]$ und $p^* = \max\{p, d\}$ gilt für jede $\boldsymbol{\Theta}$ -Aktualisierung:

$$\boldsymbol{\Theta}^{(l)}(n) = 0; \quad n < p^* \quad (4.45)$$

$$\boldsymbol{\Theta}^{(l)}(n+1) = \boldsymbol{\Theta}^{(l)}(n) + Y_{n,d}^{(l)} \frac{a(\boldsymbol{\phi}(n))}{s^{(l)}(n)} \left[\mathbf{Y}(n+1)^\top - \boldsymbol{\phi}(n)^\top \boldsymbol{\Theta}^{(l)}(n) \right]; \quad n \geq p^* \quad (4.46)$$

$$s^{(l)}(n) = \begin{cases} 1; & n < p \\ s^{(l)}(n-1) + \sum_{l=1}^L Y_{n+1,d}^{(l)} \|\boldsymbol{\phi}(n)\|^2; & n \geq p^* . \end{cases} \quad (4.47)$$

$\{s^{(l)}(n)\}_{n=1}^\infty$ beschreibt eine Kontrollsequenz, die die Innovation in jedem Aktualisierungsschritt mittels Wichtung des Vorhersagefehlers beschreibt. Je höher das Gewicht von $s^{(l)}(n)$ ist, desto geringer ist der Einfluss des Korrekturterms. Eine ausführliche Beschreibung des Algorithmus sowie die Eigenschaften des Schätzers finden sich in [4]. Alternative Schätzverfahren sind in [31] beschrieben.

Wie schon erwähnt, müssen für die Wahl der Regime geeignete Schwellen festgelegt werden. Die Bestimmung der Schwellen sowie des Verzögerungsparameters d sind in [153] beschrieben.

4.2.2 Definition des zustandsabhängigen GCI

Für den zustandsabhängigen GCI gelten ähnliche Varianz-Betrachtungen wie beim linearen GCI (4.35). Soll der Einfluss einer Prozesskomponente Y_j auf eine andere Komponente Y_i untersucht werden, dann müssen die Regime R_1, \dots, R_L berücksichtigt werden. Wenn sich der vollständige Prozess $\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_M)^\top$ in einem der Regime R_l ($l = 1, \dots, L$) befindet, so befindet sich der um eine Komponente Y_j reduzierte Prozess $\boldsymbol{\Psi}_{-j} = (Y_1, \dots, Y_{j-1}, Y_{j+1}, \dots, Y_M)^\top$ in einer Projektion von R_l in einer Hyperebene des \mathbb{R}^M , bei der die j -te Dimension nicht vorhanden ist. So gilt für alle Regime R_l ($l = 1, \dots, L$)

$$\mathbf{Y}(n-d) \in R_l \Rightarrow \boldsymbol{\Psi}_{-j}(n-d) \in \prod_{\mathbb{R}_1, \dots, \mathbb{R}_{j-1}, \mathbb{R}_{j+1}, \dots, \mathbb{R}_M} (R_l) . \quad (4.48)$$

Sei $\mathfrak{I}_l = \{n : \mathbf{Y}(n-d) \in R_l\}$ die Indexmenge, die angibt, wann sich der Prozess \mathbf{Y} im Regime R_l befindet. Dann gilt nach (4.48)

$$\mathfrak{I}_l \subseteq \mathfrak{I}_{l-j} = \left\{ n : \boldsymbol{\Psi}_{-j}(n-d) \in \prod_{\mathbb{R}_1, \dots, \mathbb{R}_{j-1}, \mathbb{R}_{j+1}, \dots, \mathbb{R}_M} (R_l) \right\} . \quad (4.49)$$

Mit dieser Beziehung ist eine Transformation der Indexmenge \mathcal{I}_l für ein Regime R_l auf Ψ_{-j} möglich. Dazu wird die Indikatorvariable in (4.40) für das vollständige MSETAR-Modell (4.41) genutzt. Der zustandsabhängige GCI kann nun durch

$$\Gamma_{j \rightarrow i}^{(l)} = \log \left[\frac{\sigma^2 \left(e_{j(i)}^{(l)} | \Psi_{-j}, Y_{n,d}^{(l)} = 1 \right)}{\sigma^2 \left(e_i^{(l)} | \mathbf{Y} \right)} \right] \quad (4.50)$$

definiert werden, wobei analog zur zeitvarianten GCI-Definition die Indexttransformation (4.34) für den i -ten Vorhersagefehler von Ψ_{-j} notwendig ist.

4.2.3 Simulationen

4.2.3.1 Bivariate Simulation

Bei MSETAR-Modellen gibt es neben Interaktionen, die durch nicht verschwindende Kreuzparameter in den AR-Matrizen erzeugt werden, noch weitere Interaktionen, die durch das Umschalten zwischen den einzelnen Regimen entstehen. Dieser Effekt kann durch eine einfache Simulation eines bivariaten Prozesses demonstriert werden. Betrachtet man den Prozess erster Ordnung mit den beiden Regimen $R_1 = \mathbb{R} \times (-\infty, 0)$ und $R_2 = \mathbb{R} \times [0, \infty)$ sowie den AR-Matrizen

$$\mathbf{A}_1^{(1)} = \begin{pmatrix} 0.8 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{A}_1^{(2)} = \begin{pmatrix} 0.2 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix},$$

so „schaltet“ die zweite Komponente die erste, wodurch eine Beeinflussung der ersten Prozesskomponente in beiden Regimen durch die zweite entsteht. Bei der Parameterschätzung des reduzierten, univariaten Modells der ersten Prozesskomponente wird im Mittel der AR-Parameter $a_{11}=0.5$ geschätzt, was unmittelbar zu einer Vergrößerung des Vorhersagefehlers führt (im Vergleich zur bivariaten Modellierung, wo beide Regime betrachtet werden und im Mittel die AR-Parameter mit $a_{11}^{(1)}=0.8$ und $a_{11}^{(2)}=0.2$ geschätzt werden). Dieses einfache Beispiel zeigt, dass eine ausschließliche Betrachtung der Kreuzparameter — wie im autoregressiven Fall möglich — nicht mehr ausreichend ist.

Auf der Basis von 5000 Realisierungen des Prozesses mit jeweils $N=2500$ ergaben sich die in Tabelle 4.1 angegebenen relativen Häufigkeiten der detektierten Interaktionen. Die Interaktionen des Modells werden sehr gut wiedergegeben.

		Regime	
		R_1	R_2
Interaktion	$1 \Rightarrow 2$	5.1 %	5.4 %
	$2 \Rightarrow 1$	80.5 %	82.2 %

Tabelle 4.1: Relativer Anteil von detektierten Interaktionen bei 5000 Realisierungen. Die Signifikanzen wurden mit der in Abschnitt 5.1 beschriebenen Shuffle-Methode zum Signifikanzniveau von 95 % bestimmt.

4.2.3.2 Trivariate Simulation

Eine zweite, komplexere Simulation behandelt einen dreidimensionalen MSETAR-Prozess erster Ordnung, bei dem sowohl von Null verschiedene Kreuzparameter als auch Schalteigenschaften zu Interaktionen zwischen den einzelnen Komponenten führen. Für die Regime

$$\begin{aligned}
R_1 &= \mathbb{R} \times (-\infty, 0) \times (-\infty, -0.5) \\
R_2 &= \mathbb{R} \times (-\infty, 0) \times [-0.5, 0.5) \\
R_3 &= \mathbb{R} \times (-\infty, 0) \times [0.5, \infty) \\
R_4 &= \mathbb{R} \times [0, \infty) \times (-\infty, -0.5) \\
R_5 &= \mathbb{R} \times [0, \infty) \times [-0.5, 0.5) \\
R_6 &= \mathbb{R} \times [0, \infty) \times [0.5, \infty)
\end{aligned}$$

seien die AR-Matrizen durch

$$\begin{aligned}
\mathbf{A}_1^{(1)} &= \begin{pmatrix} 0.1 & 0.5 & 0.3 \\ 0 & 0 & 0.5 \\ 0 & 0 & 0.7 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{A}_1^{(2)} = \begin{pmatrix} 0.1 & 0 & 0.4 \\ 0 & 0 & 0.5 \\ 0 & 0 & 0.7 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{A}_1^{(3)} = \begin{pmatrix} 0.1 & 0 & 0.5 \\ 0 & 0 & 0.5 \\ 0 & 0 & 0.7 \end{pmatrix}, \\
\mathbf{A}_1^{(4)} &= \begin{pmatrix} 0.1 & 0.0 & 0.3 \\ 0.4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.7 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{A}_1^{(5)} = \begin{pmatrix} 0.1 & 0 & 0.4 \\ 0.4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.7 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{A}_1^{(6)} = \begin{pmatrix} 0.1 & 0 & 0.5 \\ 0.4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.7 \end{pmatrix},
\end{aligned}$$

gegeben. Neben den Interaktionen, die durch von Null verschiedene Kreuzparameter verursacht werden, ist die Verbindung $2 \Rightarrow 1$ in den Regimen R_1 und R_4 dadurch bedingt, dass in diesen Regimen die Parameter $a_{12}^{(1)} = 0.5$ und $a_{12}^{(4)} = 0.0$ verschieden sind. Analog zum vorigen Beispiel führt ein Weglassen der zweiten Prozesskomponente zu einer Verschlechterung der Vorhersagbarkeit der ersten in den Regimen R_1 und R_4 , da die Schalteigenschaften dieser Komponente im reduzierten Modell nicht mehr berücksichtigt werden können. In den anderen Regimen sind die Parameter $a_{12}^{(l)}$ alle gleich Null, wodurch

in diesen Regimen keine Interaktionen entstehen. Abbildung 4.5 zeigt eine graphische Übersicht der Interaktionen.

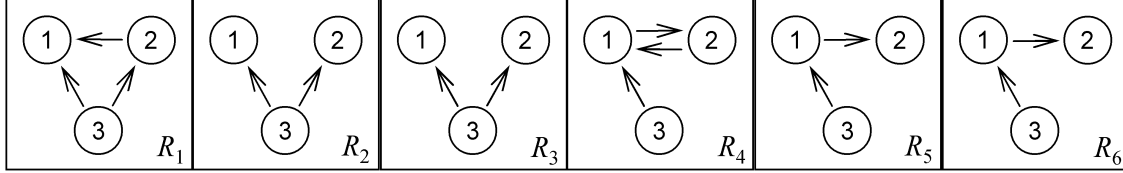


Abbildung 4.5: Übersicht der gerichteten Interaktionen in den einzelnen Regimen. Die Interaktion $2 \Rightarrow 1$ wird im Regime R_4 nur durch die Schalteigenschaften der zweiten Prozesskomponente hervorgerufen.

Auf der Basis von 5000 Realisierungen des Prozesses mit jeweils $N=1000$ ergaben sich die in Tabelle 4.2 angegebenen relativen Häufigkeiten der detektierten Interaktionen.

		Regime					
		R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
Interaktion	$1 \Rightarrow 2$	5.6 %	5.2 %	5.8 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %
	$1 \Rightarrow 3$	7.2 %	6.6 %	8.6 %	9.0 %	6.1 %	7.1 %
	$2 \Rightarrow 1$	95.9 %	4.7 %	4.9 %	69.6 %	4.9 %	4.8 %
	$2 \Rightarrow 3$	1.1 %	3.4 %	8.0 %	10.0 %	3.6 %	1.6 %
	$3 \Rightarrow 1$	100.0 %	100.0 %	100.0 %	97.2 %	97.4 %	99.9 %
	$3 \Rightarrow 2$	91.5 %	100.0 %	80.2 %	5.4 %	5.5 %	2.0 %

Tabelle 4.2: Relativer Anteil von detektierten Interaktionen bei 5000 Realisierungen. Die Signifikanzen wurden mit der in Abschnitt 5.1 beschriebenen Shuffle-Methode zum Signifikanzniveau von 95 % bestimmt. Grau hinterlegt sind die im Modell enthaltenen Interaktionen.

4.3 NARX-Modellierung

Neben der Klasse der MSETAR-Modelle zur Realisierung des GCI für nichtlineare Prozesse könnten sich NARX-Modelle (non-linear autoregressive models with exogenous input) eignen. Genau wie bei den MVAR- und MSETAR-Modellen lassen sich mit NARX-Modellen Vorhersagefehler berechnen, mit deren Varianz sich der GCI definieren lässt. Die Anwendung der NARX-Modellierung bietet sich für getriggerte Daten an, die aus einem stimulusabhängigen Prozess gewonnen werden, bei dem die zeitliche neuronale Ausbreitung der exogenen Stimuli bekannt ist.

Ein NARX-Modell ist definiert durch

$$\mathbf{Y}(n) = f(\mathbf{X}(n)) + \mathbf{E}(n) \quad (4.51)$$

mit

$$\mathbf{X}(n) = (\mathbf{Y}(n-1), \dots, \mathbf{Y}(n-p_Y), \mathbf{I}(n-1), \dots, \mathbf{I}(n-p_I)), \quad (4.52)$$

wobei \mathbf{Y} der M -dimensionale Modellprozess, $\mathbf{I}(n) \in \mathbb{R}^M$ ein Inputvektor, \mathbf{E} ein unkorrelierter mittelwertfreier Rauschprozess und f eine nichtlineare Funktion darstellen. Die ganzzahligen Werte p_Y und p_I bezeichnen die maximalen Zeitverzögerungen für \mathbf{Y} bzw. \mathbf{I} . Durch Substitution der nichtlinearen Funktion f in (4.51) durch die gewichtete Summe von B nichtlinearen Basisfunktionen f_b ergibt sich

$$\mathbf{Y}(n) = \sum_{b=1}^B \alpha_b f_b(\mathbf{X}(n)) + \mathbf{E}(n) \quad (4.53)$$

mit den Gewichtsparametern α_b . Die Schätzung dieser α_b entspricht einer Parameteridentifikation, die von der Wahl der B Basisfunktionen f_b abhängt. In der Literatur findet sich eine große Anzahl von verschiedenartigen Typen von Basisfunktionen, z. B. Polynome, Wavelets oder radiale Basisfunktionen. In dieser Arbeit wurden radiale Basisfunktionen getestet. Die Evaluierung des NARX-Modells erfolgt mittels so genannter „one step ahead“ Vorhersage- und Korrelationstests [19] nach der Modellanpassung.

Definition des GCI für NARX-Modelle

Für die Definition des GCI auf der Basis der NARX-Modellierung gelten die Modellbetrachtungen für einen vollständigen Prozess $\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_M)^\top$ und für einen reduzierten Prozess $\Psi_{-j} = (Y_1, \dots, Y_{j-1}, Y_{j+1}, \dots, Y_M)^\top$, bei dem der Modellprozess um eine Komponente Y_j reduziert ist. Nach der Anpassung der NARX-Modelle entsprechend \mathbf{Y} und Ψ_{-j} lässt sich der Einfluss einer j -ten Prozesskomponente zu einer i -ten analog zum linearen GCI mittels

$$\Gamma_{j \rightarrow i} = \log \left[\frac{\sigma^2(e_{j(i)} | \Psi_{-j})}{\sigma^2(e_i | \mathbf{Y})} \right] \quad (4.54)$$

berechnen, wobei wieder die Indextransformation (4.34) für den i -ten Vorhersagefehler von Ψ_{-j} notwendig ist.

NARX-Modelle eignen sich nur dann für die Anwendung des GCI, wenn die räumlichen und zeitlichen Auswirkungen der Stimuli auf die neuronalen Strukturen bekannt sind. Diese Bedingungen sind oftmals nicht erfüllt. Die Folge ist die nicht exakte Erfassung des Inputs bei der NARX-Modellierung. Eine Abweichung zwischen realem Input und modelliertem Input kann durch eine gemeinsame, nicht registrierte Quelle für die zu

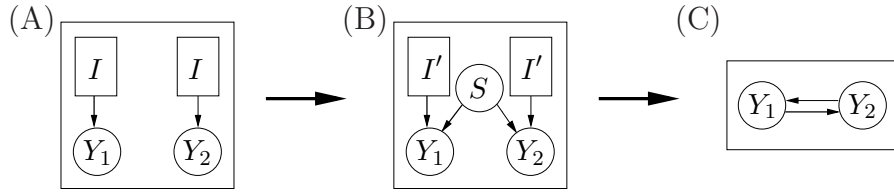


Abbildung 4.6: Die Prüfung der Granger-Kausalität zwischen den Komponenten Y_1 und Y_2 eines bivariaten NARX-Prozesses (A) ergibt vorgetäuschte gerichtete Interaktionen, wenn der Input I im Modell nicht exakt erfasst werden kann. Die Abweichung zwischen realem Input und modelliertem Input entspricht dann einer gemeinsamen, nicht bekannten Quelle S für Y_1 und Y_2 (B). Diese täuscht Interaktionen vor (C).

untersuchenden Prozesskomponenten betrachtet werden. Diese täuscht dann Interaktionen vor (siehe Abschnitt 2.2.3).

Abbildung 4.6 stellt die Problematik der Anwendung des GCI auf der Basis von NARX-Modellen dar. Die Prüfung der Granger-Kausalität zwischen den Komponenten Y_1 und Y_2 (4.6-C) eines bivariaten NARX-Prozesses (4.6-A) ergibt dann vorgetäuschte gerichtete Interaktionen, wenn der Input I im Modell nicht exakt erfasst werden kann. Die Abweichung zwischen realem Input und modelliertem Input lässt sich als gemeinsame, nicht bekannte, Quelle S für Y_1 und Y_2 betrachten (4.6-B).

Simulationen entsprechend der Problematik in Abbildung 4.6 zeigten, dass es bei der Anwendung des GCI auf NARX-Prozesse zu Fehlinterpretationen kommen kann, wenn der exogene Input nicht korrekt modelliert wurde. Da dies in praktischen Anwendungen nicht auszuschließen ist, wurde der GCI-Ansatz mittels NARX-Modellen in dieser Arbeit nicht weiter verfolgt.

Kapitel 5

Verteilung des GCI unter der Nullhypothese $H_0: \text{GCI}=0$

Der GCI ist eine statistische Prüfgröße. Mit ihr lässt sich feststellen, ob ein Granger-kausaler Zusammenhang zwischen zwei Komponenten eines M -dimensionalen Prozesses \mathbf{Y} besteht. Hierzu muss die Nullhypothese $H_0: \text{GCI}=0$ getestet werden. Um diese Nullhypothese ablehnen zu können, wird die Verteilung des GCI benötigt. Die analytische Bestimmung der asymptotischen Verteilung des zeitvarianten bzw. zustandsabhängigen GCI hat sich im Laufe der Arbeit als nicht umsetzbar erwiesen. Das Problem sind die zu vergleichenden Verteilungen der Varianzwerte der Vorhersagefehler des reduzierten und des vollständigen Modells. Diese beiden Verteilungen sind nicht unabhängig voneinander. Der momentane Stand statistischer Untersuchungen ist, dass die Verteilung des GCI einer Gammafunktion des Verteilungssystems nach Pearson ähnelt [131].

Das Fehlen der asymptotischen Verteilung des GCI legte die Verwendung empirischer Ansätze nahe. Diese empirischen Ansätze haben den Vorteil, dass sie die Messsignale der konkreten Analyse nutzen und keine theoretischen Annahmen benötigen.

Für die empirische Bestimmung einer Signifikanzschwelle, die einen Test auf Nicht-Granger-Kausalität zulässt, hat sich ein *Shuffle*-Ansatz, der auf *Surrogate-Daten* [103] beruht, bewährt. Um Konfidenzintervalle des GCI schätzen zu können, hat sich ein *Bootstrap-Verfahren* angeboten, das das Vorhandensein mehrerer Messwiederholungen ausnutzt. Diese beiden Verfahren sollen im Folgenden beschrieben werden.

5.1 Surrogate- bzw. Shuffle-Methode

Für die Konstruktion einer Signifikanzschwelle für den GCI seien Y_j und Y_i zwei Komponenten eines M -dimensionalen Prozesses \mathbf{Y} und $\mathbf{y} = \{\mathbf{y}(n)\}_{n=1}^N$ ein dazu gehöriges Signal.

Die Indizes

$$\mathfrak{I} = (1, 2, \dots, N) \quad (5.1)$$

beschreiben die Positionen der Abtastpunkte von \mathbf{Y} . Eine Komponente Y_j beeinflusst eine andere Komponente Y_i , wenn die Informationen der Vergangenheit von Y_j die Vorhersage von Y_i verbessern. Diese Art der Beeinflussung muss zerstört werden, um einen GCI-Schwellenwert für Nicht-Granger-Kausalität zu berechnen. Dazu muss ausschließlich die zeitliche Struktur der i -ten Komponente Y_i verändert werden [103]. Praktisch werden die Indizes \mathfrak{I} so permutiert

$$\mathfrak{p}(\mathfrak{I}) = (\mathfrak{p}(1), \mathfrak{p}(2), \dots, \mathfrak{p}(N)) \quad (5.2)$$

dass kein Abtastpunkt von Y_i mehr an der Originalstelle steht, d. h. es gilt

$$\mathfrak{p}(n) \neq n \text{ für alle } n = 1, 2, \dots, N. \quad (5.3)$$

Durch mehrmaliges Wiederholen dieser Permutationsprozedur \mathfrak{p} wird ein Satz von S Surrogate-Daten

$$\mathfrak{S} = \{\mathbf{y}^{(1)}, \dots, \mathbf{y}^{(S)}\} \quad (5.4)$$

mit

$$\mathbf{y}^{(s)}(n) = \begin{pmatrix} y_1(n) \\ \vdots \\ y_{i-1}(n) \\ y_i(\mathfrak{p}_s(n)) \\ y_{i+1}(n) \\ \vdots \\ y_M(n) \end{pmatrix}, \quad n = 1, \dots, N \quad (5.5)$$

für zufällige Permutationen \mathfrak{p}_s ($s = 1, \dots, S$) erzeugt. Die Berechnungen aller GCI-Werte Γ^s mit $s = 1, \dots, S$ auf der Basis von \mathfrak{S} ermöglicht die Schätzung von Quantilen aus

$$\Gamma = \{\Gamma^1, \dots, \Gamma^S\}. \quad (5.6)$$

Diese Quantile können als Signifikanzschwellen für eine GCI-Untersuchung der Beeinflussung der Komponente Y_j auf Y_i (Abkürzung: $\Gamma_{j \rightarrow i}^{s, (1-\alpha)}$) für alle $j \neq i$ benutzt werden.

Diese Prozedur wird für alle $i=1, \dots, M$ wiederholt.

Bei der Verwendung von MSETAR-Modellen muss berücksichtigt werden, dass die Regimezuordnung bei der Zerstörung der zeitlichen Struktur erhalten bleibt. Damit darf die zeitliche Struktur der Zeitreihe nicht über die gesamte Zeit zerstört werden, sondern nur selektiv für jedes Regime.

5.2 Bootstrap-Methode

Das folgende Permutationsverfahren ist eine Möglichkeit, Konfidenzintervalle des GCI zu schätzen. Das Verfahren entspricht einer Kreuzvalidierung bzw. einem Bootstrap-Verfahren und nutzt das Vorhandensein mehrerer Messwiederholungen aus. Sei

$$\Upsilon = \{\mathbf{y}^{(1)}, \dots, \mathbf{y}^{(K)}\} \quad (5.7)$$

eine Menge von K Messwiederholungen. Weiterhin sei

$$\Upsilon_{b*} = \{\mathbf{y}_{b*}^{(1)}, \dots, \mathbf{y}_{b*}^{(K)}\} \quad (5.8)$$

eine Menge von Messwiederholungen, die durch K -maliges Ziehen mit Zurücklegen aus Υ entsteht. Das Erzeugen von B solcher modifizierten Mengen Υ_{b*} und die Berechnungen der GCI-Werte Γ_b für alle Υ_{b*} ($b = 1, \dots, B$) ermöglicht die Schätzung von Konfidenzintervallen auf der Basis von

$$\Gamma = \{\Gamma_1, \dots, \Gamma_B\} \quad (5.9)$$

mit den $\frac{\alpha}{2}$ - und $(1 - \frac{\alpha}{2})$ -Perzentilen (Abkürzung: $\Gamma^{b, \frac{\alpha}{2}}$ bzw. $\Gamma^{b, (1-\frac{\alpha}{2})}$) [47].

Kapitel 6

Datenmaterial und Datenvorverarbeitung

6.1 EEG während eines Aufmerksamkeitsparadigmas: Stroop-Test

Das zu untersuchende EEG wurde während eines speziellen Aufmerksamkeitstests, des so genannten *Stroop-Tests*, aufgenommen.

Beim Stroop-Test handelt es sich um einen Wiedererkennungstest für Farbwörter. Dabei haben die Versuchspersonen die Aufgabe, die Farbe zu benennen, in der ein Farbwort geschrieben ist. Stimmt der lexikalische Inhalt des Farbwortes nicht mit der Farbe überein, in der es präsentiert wurde, kommt es zu einer Konfliktsituation. Diese wird im Weiteren inkongruente Situation genannt. Ein Beispiel wäre die Darbietung des Wortes „**ROT**“ in blauer Farbe. Stimmt dagegen der lexikalische Inhalt des Farbwortes mit der Farbe überein, in der es präsentiert wurde, besteht kein Konflikt. Dies ist die kongruente Situation. Ein Beispiel für die kongruente Situation wäre die Benennung der Farbe „rot“ für das dargebotene Farbwort „**ROT**“.

Experimentelles Protokoll An dieser Studie nahmen zehn gesunde rechtshändige Versuchspersonen im Alter von 20 bis 30 Jahren teil. Für diesen Test wurden acht Farben verwendet. Die Darbietung der Farbwörter erfolgte über einen Monitor. Es wurden insgesamt 50 Aufgabenstellungen (21 kongruente, 29 inkongruente) randomisiert dargeboten. Die Antworten wurden mit einem Tonband aufgenommen, auf Richtigkeit überprüft und die Reaktionszeiten registriert.

Das 19-kanalige EEG mit den Elektroden Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz,

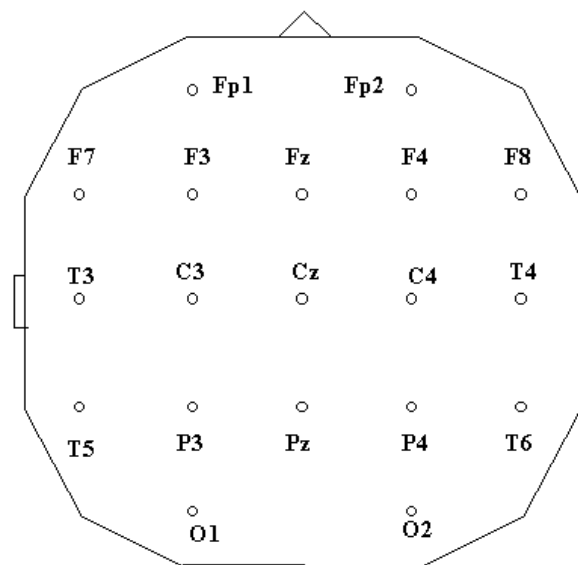


Abbildung 6.1: Elektrodenanordnung entsprechend dem internationalen 10–20–System

C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 und O2 wurde entsprechend dem internationalen 10–20–System (Abbildung 6.1) mit einer Abtastfrequenz von 250 Hz abgeleitet (Referenz: verbundene Ohrläppchen, Impedanz $< 5 \text{ k}\Omega$, Bandpass von 0.5 bis 45 Hz). Augenbewegungen wurden mittels Elektrookulogramm (EOG) überwacht.

Datenvorverarbeitung und –analyse Nach der EEG–Registrierung erfolgte bei allen Einzelableitungen eine visuelle Kontrolle bezüglich Muskel– und Augenbewegungsartefakten sowie Elektrodendriffs. Artefaktbehaftete Messwiederholungen wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Das EEG wurde für 1024 ms vor und 2048 ms nach jeder Wortdarbietung ausgewertet. Dies entspricht einem Analyseabschnitt von $N=768$ Abtastpunkten mit dem Beginn der Wortdarbietung bei $n=256$.

Die vorliegenden Signale wurden zentriert. Die Zentrierung war notwendig, da für die rekursive Parameterschätzung der MVAR–Modelle (4.2) mittelwertfreie Signale vorausgesetzt werden.

6.2 Laser–evozierte Potentiale

Laser–evozierte Potentiale sind Ausdruck neuronaler Prozesse der Schmerzverarbeitung nach einer Laser–Hitze–Reizung. Ein Laser–evoziertes Potential (LEP) besitzt wie jedes andere evozierte Potential einen charakteristischen transienten EEG–Signalverlauf mit positiven (P) und negativen (N) Potentialkomponenten. Dabei korreliert die Höhe der

Amplitude der Potentiale mit der Anzahl der neuronalen Zellen, die sich synchron geordnet entladen und dabei die gleiche anatomische Ausrichtung besitzen [20].

Experimentelles Protokoll An der Studie nahmen neun gesunde rechtshändige Versuchspersonen (Studenten) im Alter von 19 bis 30 Jahren teil.

Die Reizstimulation erfolgte mit einem Thulium-YAG Laserstimulator. Er erzeugte Laserstrahlen der Wellenlänge $1.8\ \mu\text{m}$ und eines Durchmessers von $30\ \text{mm}^2$. Die Hitzestimuli wurden auf den linken Handrücken impulsartig mit einer Dauer von $1.4\ \text{ms}$ appliziert. Um Schädigungen der Haut zu vermeiden, wurden entsprechend der Regeln im Umgang mit Lasergeräten [161] Vorkehrungen getroffen, wie z. B. die leichte örtliche Versetzung des Laserstrahls nach jedem einzelnen Stimulus.

Die Laserreizung erfolgte mit geringfügig unterschiedlichen Intensitäten, wobei die mittlere Energie des Laserstrahls $461.33\ \text{mJ}$ mit einer Standardabweichung von $63.68\ \text{mJ}$ betrug. Die maximale Intensität wurde so gewählt, dass für die Versuchspersonen eine mittelgradige Schmerzempfindung vorlag. Dabei wurde die individuelle Schmerzschwelle durch ein Vorexperiment mit einem Schmerzempfindungsranking bestimmt. Der Abstand zwischen zwei Stimuli (Inter-Stimulus-Intervall; ISI) betrug $25 \pm 5\ \text{s}$.

Während des Experimentes erfolgte eine 62-kanalige EEG-Registrierung entsprechend dem erweiterten internationalen 10–20-System und einer Abtastfrequenz von $500\ \text{Hz}$ (Referenz: Cz; Erdung zwischen Pz und Oz; Impedanz $< 5\ \text{k}\Omega$, Bandpassfilter von 0.5 bis $70\ \text{Hz}$; Notchfilter bei $50\ \text{Hz}$). Das EEG-Signal wurde nachträglich auf common average reference umreferenziert.

Datenvorverarbeitung und -analyse Nach der EEG-Aufnahme erfolgte bei allen Einzelableitungen eine visuelle Kontrolle bezüglich Muskelartefakten und langsamer Potentialschwankungen durch Veränderungen der Elektrodeneneigenschaften. Artefaktbehaftete Messwiederholungen wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Insgesamt blieben mindestens 50 Messwiederholungen pro Versuchsperson übrig. Weiterhin erfolgte eine Augenartefaktkorrektur auf der Basis der Methode von Gratton et al. [75].

Für die Analyse wurden die Elektroden Cz, C2, C4, C6, T8, Tp8, Cp6, Cp4, Cp2, P8, P6, P4, Cpz, P3, P5, P7, Cp1, Cp3, Cp5, Tp7, T7, C5, C3 und C1 einbezogen (Abbildung 6.2). Diese Elektroden des Oberflächen-EEGs wurden gewählt, da sie die centroparietale Region des Kortex abdecken. Die Region umfasst den primären sensorischen Kortex (S1), den sensorischen Assoziationskortex (S2), Teile des ACC und der Insulae (Inseln) beider Hemisphären. Diese Areale sind neben Rückenmark, Hirnstamm und Thalamus bei der Schmerzverarbeitung, die nach einer Lasereizung auftritt, im Wesentlichen involviert (vgl. z. B. [2, 34, 125, 128, 129]).

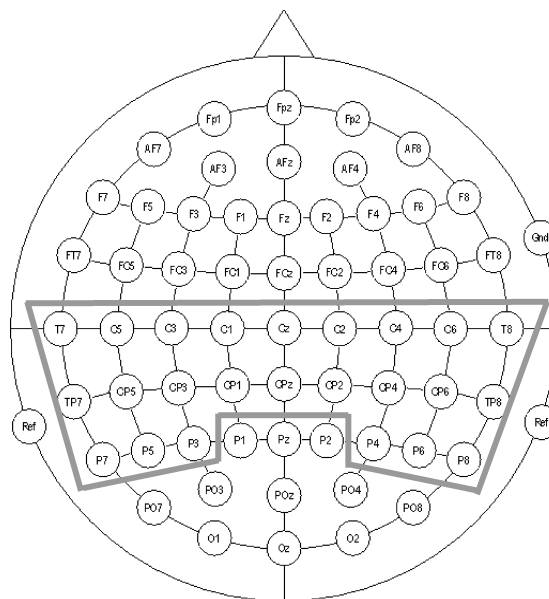


Abbildung 6.2: Elektrodenanordnung entsprechend dem erweiterten internationalen 10–20-System mit Markierung der für die Analyse berücksichtigten 24 Elektroden Cz, C2, C4, C6, T8, Tp8, Cp6, Cp4, Cp2, P8, P6, P4, Cpz, P3, P5, P7, Cp1, Cp3, Cp5, Tp7, T7, C5, C3 und C1.

Die Einbindung aller 62 Elektroden war aus Gründen einer zufriedenstellenden MVAR-Modellanpassung nicht möglich.

Für die GCI-Untersuchung wurde das 24-dimensionale EEG-Signal so ausgeschnitten, dass jede Messwiederholung einen Zeitabschnitt 2048 ms vor und 1024 ms nach Laserstimulus repräsentiert. Dies entspricht einem Analyseintervall von $N = 1536$ Abtastpunkten mit dem Stimulationszeitpunkt bei $n = 1024$. Die vorliegenden Messwiederholungen wurden zentriert. Da trotz Unterdrückung durch einen Notchfilter die Artefaktfrequenz 50 Hz vorhanden war, erfolgte eine Tiefpassfilterung (FIR-Filter) mit einer oberen Grenzfrequenz von 35 Hz.

6.3 BOLD-Antworten: self-paced finger tapping

Das zu Grunde liegende motorische Experiment war ein so genanntes self-paced finger tapping. Bei diesem Experiment mussten die Versuchspersonen selbst entscheiden, wann sie nach einer Aufforderung in einem festgelegten Zeitintervall ihren rechten Zeigefinger bewegen. Dabei wurde jede Aufforderung durch ein Farbsignal über einen Monitor signalisiert. Bei einem Wechsel des dargebotenen Farbreizes von rot auf grün wurden die Versuchspersonen aufgefordert, einen einzelnen Fingertap auszuführen. Die Grünphase dauerte maximal 5 Sekunden. In dieser Zeit lag die Entscheidung bei der Versuchsperson,

wann sie ihren Finger einmal auf und ab bewegt. Entweder nach dem Fingertap oder nach den 5 Sekunden wechselte das grüne Licht wieder zu rot. Die nachfolgende Rotphase dauerte so lange, dass die Gesamtzeit von Grün- und Rotphase insgesamt 25 Sekunden betrug. Während der Rotphase, die mindestens 20 Sekunden andauerte, sollten sich die Versuchspersonen entspannen.

Experimentelles Protokoll An dieser fMRT-Studie nahmen acht gesunde Versuchspersonen teil. Aufgrund von Detektionsschwierigkeiten bei der Lokalisation einiger Areale (z. B. des primären somatosensorischen Kortex S1) waren nur die Datensätze von fünf Versuchspersonen #1, ..., #5 (Alter: 22.3 ± 1.7 , Rechtshänder) für die GCI-Analyse geeignet.

Die Wahl und Lage der untersuchten Scanschicht wurde entsprechend der für die experimentelle Aufgabe relevanten Areale des zerebralen Kortex (primärer Motorkortex M1, supplementär motorischer Kortex SMA, prä-supplementär motorischer Kortex preSMA, primär somatosensorischer Kortex S1) bestimmt [7, 93, 8, 145].

Die Ausrichtung der selektierten Schicht basierte auf den ermittelten individuellen anatomischen Landmarken entsprechend der Beschreibung von Yousry et al. [167] sowie hochauflöster 3D-Daten einer MRT-Voruntersuchung.

Nach Auswahl der für die Analyse relevanten Scanschicht erfolgte die Datenerhebung. Die Aufnahme der fMRT-Daten erfolgte mit BOLD-sensitiven Gradienten-Echo-EPI-Sequenzen eines 1.5-T MRI Systems ($TR=200$ ms, $TE=40$ ms, Flip-Winkel = 36° , Schicht-Matrix = 64×64 , Voxelauflösung = $(3.1 \times 3.1 \times 10)$ mm³, Anzahl repetitiver Aufnahmen = 16000).

Mit Hilfe des Allgemeinen Linearen Modells (SPM99; [54]) erfolgte die Identifikation der aktiven Voxel für M1, preSMA, SMA und S1. Dabei war für die Voxelselektion eine zeitliche Glättung der Daten notwendig (Gauß-Kernel, FWHM = 4 Sekunden). Für die GCI-Analyse wurden die ungeglätteten Daten verwendet.

Für die weitere GCI-Analyse bildeten die Areale preSMA, SMA und M1 die Grundlage. Diese Areale ließen sich eindeutig identifizieren und waren Untersuchungsschwerpunkt in vorangegangenen Studien (vgl. z. B. [104, 53, 37, 38, 39, 145]).

Datenvorverarbeitung und -analyse Nach der Eliminierung von Bewegungsartefakten und physiologischen Störgrößen (Respiration und Herzschlag) mit Bandstoppfiltern individueller Bandbreite wurden die fMRT-Daten räumlich geglättet (Gauß-Kernel, FWHM = 6 mm) und zentriert. In Tabelle 6.1 sind die Bandbreiten (BB) der Bandstoppfilter für die einzelnen Versuchspersonen jeweils für Respiration und Herzschlag aufgelistet.

V _p	BB der Bandstoppfilter für	
	Respiration	Herzschlag
#1	0.18–0.31Hz	0.84–1.10Hz
#2	0.18–0.34Hz	1.04–1.38Hz
#3	0.18–0.30Hz	0.70–0.90Hz
#4	0.19–0.40Hz	0.85–1.12Hz
#5	0.22–0.43Hz	1.14–1.45Hz

Tabelle 6.1: Bandbreiten (BB) der Bandstoppfilter für Respiration und Herzschlag für die fünf Versuchspersonen.

Nach der Artefaktbereinigung lagen für die zweite Versuchsperson (#2) 57 und für die anderen vier (#1, #3, #4, #5) 59 artefaktfreie Messwiederholungen vor. Zur Veranschaulichung sind in Abbildung 6.3 repräsentativ fünf fortlaufende BOLD-Signale der Regionen preSMA, SMA und M1 im Zeitintervall –6 Sekunden bis 15 Sekunden für Versuchsperson #2 dargestellt. Die mittleren BOLD-Signale der hämodynamischen Antworten aller fünf Versuchspersonen von preSMA (rot), SMA (grün) und M1 (blau) sind in Abbildung 6.4 dargestellt.

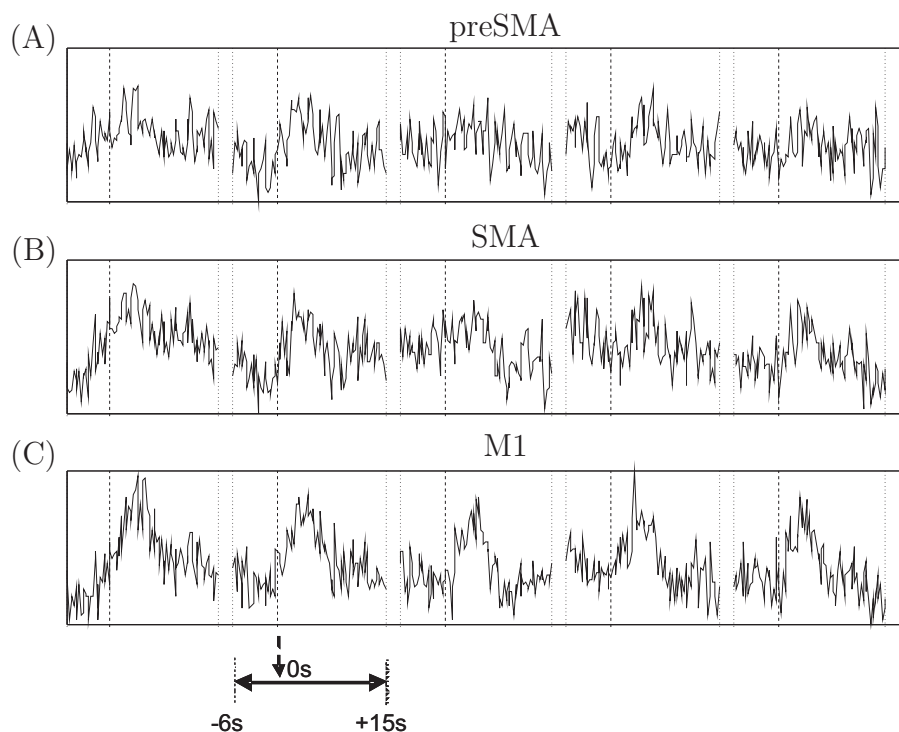


Abbildung 6.3: Fünf fortlaufende Messwiederholungen des BOLD-Signals von preSMA (A), SMA (B) und M1 (C) während des Zeitabschnitts 6 Sekunden vor und 15 Sekunden nach Fingertap für die Versuchsperson #2.

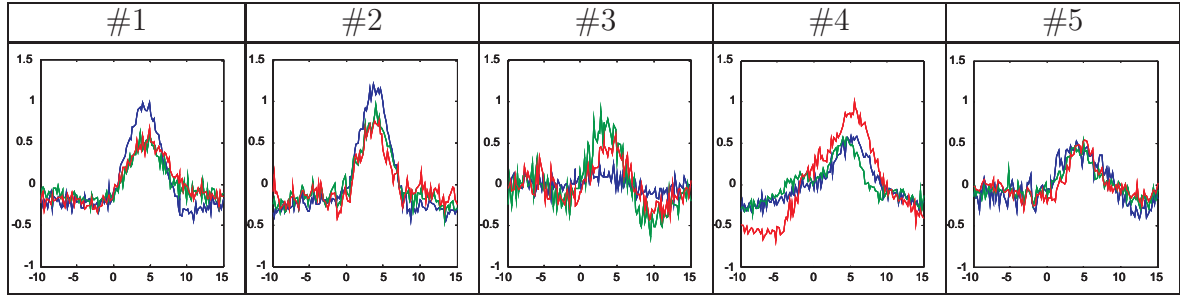


Abbildung 6.4: Darstellung der mittleren BOLD-Signale der hämodynamischen Antworten aller fünf Versuchspersonen von preSMA (rot), SMA (grün) und M1 (blau).

Nach den Schritten der Datenvorverarbeitung wurden die Zeitreihen der Voxel für M1, preSMA und SMA so ausgeschnitten, dass für die GCI-Untersuchung eine adäquate Analyselänge vorlag. Für die zeitvariante GCI-Analyse betrug der Analyseabschnitt $N_{\text{BOLDplus}} = 166$ Abtastpunkte mit dem Triggerzeitpunkt bei $n = 91$. N_{BOLDplus} entspricht einer Analyse von 18 Sekunden vor und 15 Sekunden nach dem Fingertap. Die lange Vorlaufzeit von 18 Sekunden war notwendig, damit genügend „Einschwingzeit“ für den zeitvarianten GCI zur Verfügung steht, um die modellbedingte Konvergenzzeit des zeitvarianten Schätzers für die zu Grunde liegenden AR-Parameter einhalten zu können.

Für die Anwendung des zustandsabhängigen GCI ist diese lange Vorlaufzeit nicht notwendig oder ergebnisverfälschend, wenn die Verweildauer in einigen Regimen durch Prozessphasen ohne Aktivität künstlich verlängert wird.

Die BOLD-Signale wurden für den zustandsabhängigen GCI 2 Sekunden vor und 13 Sekunden nach dem Stimulus ausgeschnitten. Dieser Zeitabschnitt repräsentiert die durchschnittliche BOLD-Antwortzeit und entspricht einer Analyse von $N_{\text{BOLD}} = 76$ Abtastpunkten mit dem Triggerzeitpunkt bei $n = 11$.

Kapitel 7

Anwendung der entwickelten Verfahren

Die neu entwickelten Verfahren des zeitvarianten– sowie des zustandsabhängigen GCI sollten auf EEG– und fMRT–Daten angewendet werden.

In Kapitel 7.1 werden die Ergebnisse der zeitvarianten GCI–Analyse dargestellt. Ziel der Anwendung des zeitvarianten GCI war die Detektion transienter gerichteter Interaktionen zwischen kortikalen Regionen. Weiterhin sollte in der zweiten EEG– sowie der fMRT–Studie festgestellt werden, inwiefern sich die Unterscheidung zwischen direkten und indirekten Interaktionen mittels des multivariaten GCI–Ansatzes auf reale Daten umsetzen lässt.

Kapitel 7.2 beschreibt die Anwendung des zustandsabhängigen GCI ausschließlich auf fMRT–Daten. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Anwendbarkeit des zustandsabhängigen GCI auf mehrdimensionale BOLD–Signale.

Im weiteren Verlauf soll mit der GCI–Analyse „zwischen zwei Elektroden“, z. B. $F3$ und $O2$, die Untersuchung der gerichteten Beziehungen, z. B. $F3 \Rightarrow O2$ bzw. $O2 \Rightarrow F3$, zwischen den abgeleiteten EEG–Signalen an diesen Elektroden bezeichnet werden. Analog dazu bezieht sich die GCI–Analyse „zwischen zwei Arealen“, z. B. $preSMA \Rightarrow SMA$ bzw. $SMA \Rightarrow preSMA$, auf die Signale der entsprechenden Voxel im fMRT.

7.1 Ergebnisse der zeitvarianten GCI–Analyse

7.1.1 Studie zur Untersuchung des EEGs während eines Aufmerksamkeitsparadigmas: Stroop–Test

Die Ergebnisse dieser Studie wurden bereits 2003 publiziert [86]. Zu diesem Zeitpunkt waren noch nicht alle methodischen Werkzeuge entwickelt. Im folgenden Abschnitt werden die Aspekte der Studie vorgestellt, die sich im Sinne der Zielstellung in diese Arbeit einordnen. Diese werden dann durch die Bestimmung von Signifikanzschwellen ergänzt.

GCI–Analyseschritte:

Die zeitvariante lineare GCI–Analyse erfolgte bivariat, da die Zielstellung war, ein globales Bild des Interaktionsaustauschs zwischen den kortikalen Arealen zu erhalten. So war die Fragestellung, ob z. B. parietale Regionen mit frontalen Gebieten gerichtet interagieren, wichtiger als die Frage, ob beispielsweise zwischen den konkreten Ableitungen der Elektroden O1 und F2 gerichtete Beziehungen existieren.

Der zeitvariante lineare GCI wurde für alle 342 Elektrodenpaare für die kongruente und die inkongruente Situation berechnet. Die Berechnung des GCI erfolgte entsprechend (4.36). Die Grundlage dafür waren zeitvariante AR–Modelle der Dimension $M=2$ für jedes Elektrodenpaar. Die AR–Ordnung p und die Adaptionkonstante c wurden entsprechend der Vorgehensweise im Abschnitt 4.1.4 gewählt. Die Adaptionkonstante $c=0.03$ ergab eine gute Übereinstimmung der Variation von GCI–Verlauf und Messsignal bei ausreichender Parameterschätzgüte (siehe Abbildung 4.2). Die Ordnung der AR–Modelle $p=13$ wurde für alle Messwiederholungen der kongruenten und inkongruenten Situation gewählt. Die Basis für die Ordnungsschätzung bildete dabei das AIC–Kriterium (4.23). Das Minimum dieses Kriteriums ergab eine Ordnung von $1 \leq p \leq 30$ für die verschiedenen Messwiederholungen. 80 % diese AR–Ordnungen waren kleiner als 14. Aus dem Vergleich der AR–Leistungsspektren eines MVAR–Modells der Ordnung $p=13$ mit den entsprechenden Fourier–Leistungsspektren resultierte eine gute Berücksichtigung wesentlicher Frequenzanteile in den Signalen.

Zu Beginn der Studie waren die im Abschnitt 5 beschriebenen statistischen Methoden noch nicht entwickelt worden, um den GCI verschieden von Null zu testen. Um dennoch zeitvariante Aussagen über gerichtete Interaktionen machen zu können, wurde folgender Ansatz verfolgt: Für jeden Abtastpunkt n wurde ausschließlich die vorherrschende Interaktionsrichtung pro Situation bestimmt. Für beide Bedingungen und jedes Elektrodenpaar i und j erfolgte die Selektion von $\max \{\Gamma_{j \rightarrow i}(n), \Gamma_{i \rightarrow j}(n)\}$. Dies bedeutet die

Reduktion auf eine Richtung. Wenn für 8 von 10 Versuchspersonen die gleiche dominante Richtung vorlag, so wurde diese dominante Interaktion als gegeben betrachtet. Diese Festlegung entspricht der Ermittlung signifikanter Richtungsunterschiede mit dominanter Richtung mittels eines Vorzeichen-Tests für gepaarte Daten zum Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$.

Ein Problem bei der Auswertung der GCI-Verläufe bestand darin, dass die Reaktionszeiten bezüglich der einzelnen Messwiederholungen zum Teil stark variierten. Um die zeitvarianten GCI-Werte der einzelnen Versuchspersonen statistisch vergleichen zu können, wurden vor der Bestimmung von $\max\{\Gamma_{j \rightarrow i}(n), \Gamma_{i \rightarrow j}(n)\}$ die GCI-Verläufe der einzelnen Versuchspersonen mit den individuellen Reaktionszeiten auf die mittlere Reaktionszeit aller Versuchspersonen 793 ms für die inkongruente bzw. 708 ms für die kongruente Situation gestreckt bzw. gestaucht (Reskalierung der Zeit mit anschließender kubischer Spline-Interpolation). Diese Skalierung war nur für die Auswertung der GCI-Werte notwendig, die Berechnung des GCI erfolgte mit den nichtskalierten Zeitreihen.

Ergebnisse:

Reaktionszeiten: Die vorliegenden Daten bestätigten die in anderen Studien beobachteten längeren Reaktionszeiten (Rz) für die inkongruente Situation gegenüber der kongruenten. Die mittlere Reaktionszeit der 10 Versuchspersonen betrug für die inkongruente Situation 793 ms (± 109 ms) und für die kongruente 708 ms (± 114 ms). Die Differenz von 85 ms zwischen den Reaktionszeiten beider Situationen war signifikant (t-Test für gepaarte Daten, Signifikanzniveau 5%).

Zeitvarianter linearer GCI:

Abbildung 7.1 zeigt exemplarisch für das Elektrodenpaar Fp1 und F3 die Resultate der zeitvarianten Detektion dominanter gerichteter Interaktionen während der kongruenten (7.1-A) und inkongruenten (7.1-B) Situation. Die schwarzen Linien stehen für die mittleren GCI-Verläufe der gerichteten Interaktionen $\Gamma_{F3 \rightarrow Fp1}(n)$ und die grauen für $\Gamma_{Fp1 \rightarrow F3}(n)$. Für den kongruenten Fall (7.1-A) existieren keine signifikanten Unterschiede zwischen den entgegengesetzten Interaktionsrichtungen. Dagegen liegen während der inkongruenten Situation nach Stimulus häufig signifikant größere Werte $\Gamma_{F3 \rightarrow Fp1}(n)$ als $\Gamma_{Fp1 \rightarrow F3}(n)$ vor. Die Zeitpunkte signifikanter Unterschiede sind mit Sternen in den komplementären Farben gekennzeichnet. Zu diesen Zeitpunkten bestehen nur Einflüsse von F3 auf Fp1. Das Beispiel in Abbildung 7.1 verdeutlicht die Notwendigkeit der zeitvarianten Betrachtung der Granger-Kausalität. Die Detektion gerichteter Interaktionen, die sich während des neuronalen Verarbeitungsprozesses ändern, ist somit möglich.

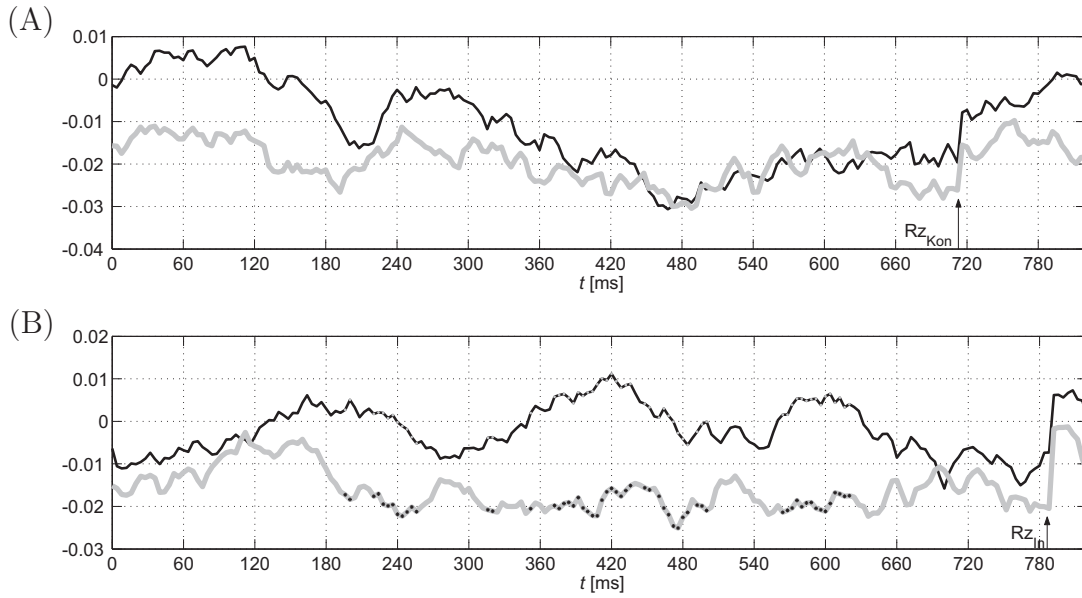


Abbildung 7.1: Grand mean der Zeitverläufe von $\Gamma_{F3 \rightarrow Fp1}(n)$ (schwarz) und $\Gamma_{Fp1 \rightarrow F3}(n)$ (grau) für die 10 Versuchspersonen. Teilbild (A): mittlerer GCI-Verlauf von $\Gamma_{F3 \rightarrow Fp1}(n)$ und $\Gamma_{Fp1 \rightarrow F3}(n)$ für die kongruente Situation. Teilbild (B): mittlerer GCI-Verlauf von $\Gamma_{F3 \rightarrow Fp1}(n)$ und $\Gamma_{Fp1 \rightarrow F3}(n)$ für die inkongruente Situation. Vor der Mittelwertbildung wurden die entsprechenden GCI-Verläufe mit den individuellen Reaktionszeiten auf die mittlere Reaktionszeit aller Versuchspersonen für die inkongruente bzw. kongruente Situation gestreckt bzw. gestaucht. Die entsprechenden mittleren Reaktionszeiten sind durch die vertikalen Pfeile und mit Rz_{Kon} für die kongruente Situation bzw. mit Rz_{In} für die inkongruente Situation gekennzeichnet. Die Sterne in den komplementären Farben kennzeichnen Zeitpunkte mit signifikanten Unterschieden zwischen den entgegengesetzten Interaktionsrichtungen (Vorzeichen-Test für gepaarte Daten, Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$).

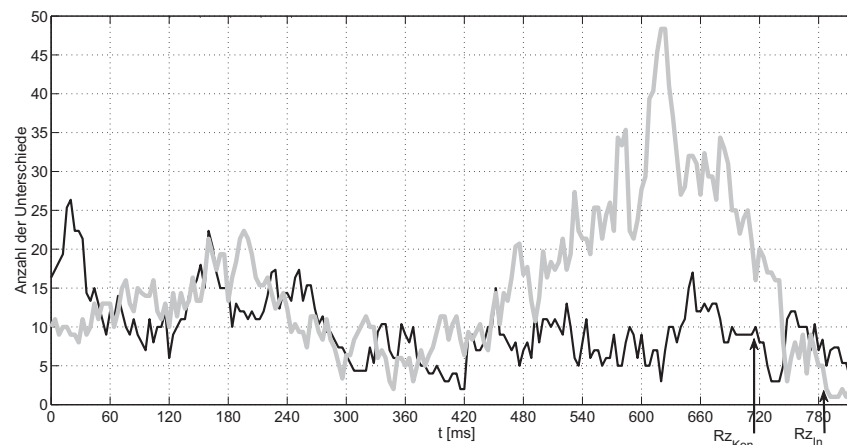


Abbildung 7.2: Zeitverlauf der Häufigkeiten signifikanter Unterschiede zwischen entgegengesetzt gerichteten Interaktionen mit dominanter Richtung für die kongruente (dünne schwarze Linie) und für die inkongruente Situation (dicke graue Linie). Die vertikalen Pfeile mit Rz_{In} bzw. Rz_{Kon} kennzeichnen die mittleren Reaktionszeiten über alle Versuchspersonen für die inkongruente bzw. kongruente Situation.

Die Betrachtung der Häufigkeit aller signifikanten Richtungsunterschiede mit dominanter Richtung pro Situation zum Zeitpunkt n ermöglicht das Aufstellen von Hypothesen über Zeitabschnitte, in denen sich die beiden Situationen unterscheiden. Abbildung 7.2 zeigt den Zeitverlauf der Häufigkeit signifikanter Richtungsunterschiede mit dominanter Richtung für die kongruente (dünne schwarze Linie) und inkongruente (dicke graue Linie) Situation.

Es existiert ein später Zeitbereich (480–716 ms) mit einer hohen Anzahl von Richtungsunterschieden nur für die inkongruente Situation. Im Gegensatz dazu besteht in einem frühen Zeitbereich (120–240 ms) nur eine leicht erhöhte Anzahl von Richtungsunterschieden für beide Situationen.

Um die Erhöhungen signifikanter Richtungsunterschiede für ganze Zeitintervalle statistisch abzusichern, müssten multiple Testverfahren eingesetzt werden, deren Anwendung jedoch wegen der geringen Stichprobengröße nicht sinnvoll ist. Somit kann hier aufgrund der punktwisen Signifikanzen lediglich die Hypothese aufgestellt werden, dass sich die Situationen bezüglich der Anzahl der dominanten Verbindungen im Intervall 480–716 ms unterscheiden.

Im frühen Zeitintervall 120–240 ms unterscheiden sich die Netzwerke dominanter gerichteter Interaktionen zwischen kongruenter und inkongruenter Situation kaum. Unterschiede sind in der Dauer der Interaktionen nachweisbar. Für die inkongruente Situation existieren mehr gerichtete Interaktionen, die über die Hälfte der betrachteten Intervalllänge existieren, als für die kongruente Situation (14 Interaktionen für die inkongruente und 6 für die kongruente). Die Interaktionen für die inkongruente Situation sind vorherr-

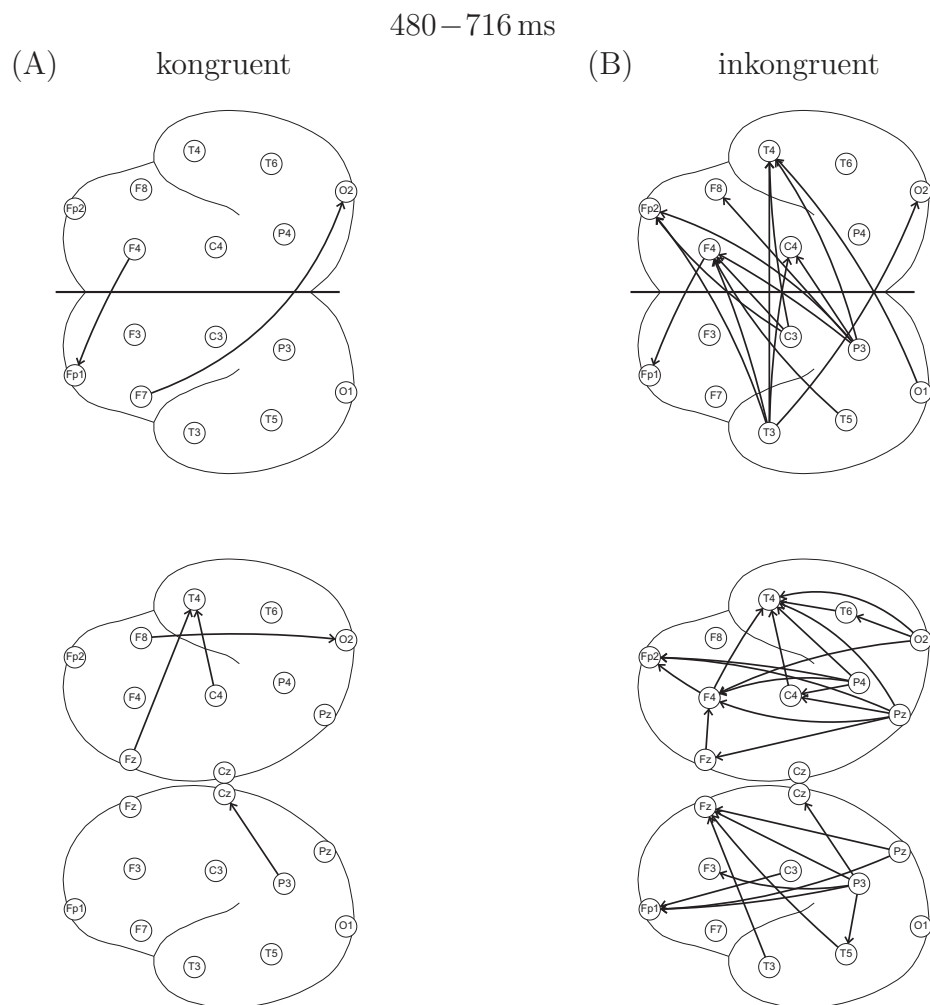


Abbildung 7.3: Topographien gerichteter Interaktionen mit signifikanten wechselseitigen Richtungsunterschieden mit dominanter Richtung von mindestens 84 ms Dauer im Zeitbereich 480–716 ms und/oder 30 ms Dauer innerhalb des Subintervalls 600–660 ms für die kongruente (A) und inkongruente (B) Versuchsanordnung. Die oberen Teilbilder zeigen die Interaktionen zwischen den beiden Hemisphären und die unteren diejenigen innerhalb der Hemisphären.

schend in Richtung präfrontaler Regionen (im Besonderen Fp1, Fp2) gerichtet. Für die kongruente Situation lässt sich keine allgemeine Aussage über die gerichteten Interaktionen feststellen.

Im Zeitintervall 480–716 ms steigt die Anzahl der Richtungsunterschiede für den inkongruenten Fall im Unterschied zum kongruenten stark an. Auffällig ist die extrem hohe Anzahl wechselseitiger Richtungsunterschiede für die inkongruente Situation, die über einen längeren Zeitraum (> 80 ms) existieren. In Abbildung 7.3-B ist die Topographie dieser gerichteten Interaktionen dargestellt. Dabei stellen die unteren Teilbilder die Interaktionen innerhalb jeder Hemisphäre und die oberen die zwischen den beiden

Hemisphären dar. In Abbildung 7.3–A sind für die kongruente Situation nur wenige gerichtete Interaktionen erkennbar, die über 80 ms signifikante Unterschiede (entweder nur $\Gamma_{j \rightarrow i}(n) > \Gamma_{j \rightarrow i}(n)$ oder $\Gamma_{j \rightarrow i}(n) < \Gamma_{j \rightarrow i}(n)$) aufweisen.

Für die inkongruente Situation lassen sich einerseits Interaktionen von den posterioren zu den frontalen Arealen und andererseits von der linken zur rechten Hemisphäre identifizieren. Für die alleinige Betrachtung des Zeitintervalls 600–660 ms sind hauptsächlich langandauernde (mindestens 30 ms) gerichtete Interaktionen in Richtung der präfrontalen Gebiete (im Besonderen Fp1, Fp2) während der Konfliktsituation beobachtbar.

Die 2003 innerhalb dieser Studie publizierten Ergebnisse konnten durch die methodischen Weiterentwicklungen ergänzt werden. So wurde es möglich, den GCI verschieden von Null zu prüfen. Dazu wurden Surrogate-Daten (siehe Abschnitt 5.1) erzeugt, die statistische Tests mit der Nullhypothese $H_0 : GCI = 0$ für jeden Zeitpunkt, für jede Situation und für alle 342 Elektrodenpaare zulassen. Für die Erzeugung von Surrogate-Daten wurden die Originaldaten 200-mal in ihrer zeitlichen Struktur mittels der Shuffle-Methode permutiert. Mit diesen Surrogate-Daten wurde das 97.5 %-Quantil für jeden Zeit- bzw. Abtastpunkt und somit ein zeitvarianter Schwellenwert für den GCI geschätzt, der im Folgenden mit $\Gamma_{j \rightarrow i}^{s, 97.5\%}(n)$ ($n = 1, \dots, N$) bezeichnet wird.

Mit Hilfe dieser Signifikanzschwellen erfolgte die Überprüfung der Ergebnisse der GCI-Analyse für das späte Zeitintervall (siehe Abbildung 7.3). Um gleichzeitig die Unterschiede zwischen kongruenter und inkongruenter Situation feststellen zu können, wurden die gerichteten Interaktionen zwischen zwei Elektroden j nach i betrachtet, die über den Schwellenwerten $\Gamma_{j \rightarrow i}^{s, 97.5\%}(n)$ lagen und die nur in der kongruenten und nicht in der inkongruenten Situation bzw. nur in der inkongruenten und nicht in der kongruenten Situation vorlagen. Für die statistische Überprüfung der Unterschiede der beiden Häufigkeiten wurde der McNemar-Test mit $\alpha = 5\%$ verwendet. In Abbildung 7.4 ist exemplarisch eine Topographie gerichteter Interaktionen aus einem späten Zeitintervall (500–600 ms) dargestellt, die nur für die kongruente Situation (Abbildung 7.4–A) bzw. nur für die inkongruente Situation (7.4–B) bestehen. Wie zu erwarten, unterscheiden sich die Topographien in den Abbildungen 7.4 und 7.3 aufgrund der Verwendung verschiedener methodischer Ansätze. Die Gemeinsamkeiten sind dennoch erkennbar. Analog zu Abbildung 7.3–B zeigen sich in der inkongruenten Situation Interaktionen von den posterioren zu den frontalen Arealen, wobei die Mehrzahl der gerichteten Interaktionen zu den präfrontalen Arealen gehen (insbesondere zu Fp1; Abbildung 7.4–B). Weiterhin existieren nur wenige gerichtete Interaktionen, die nur während der kongruenten und nicht in der inkongruenten Situation bestehen (Abbildung 7.4–A). Dieses Ergebnis stimmt mit demjenigen aus Abbildung 7.3–A überein.

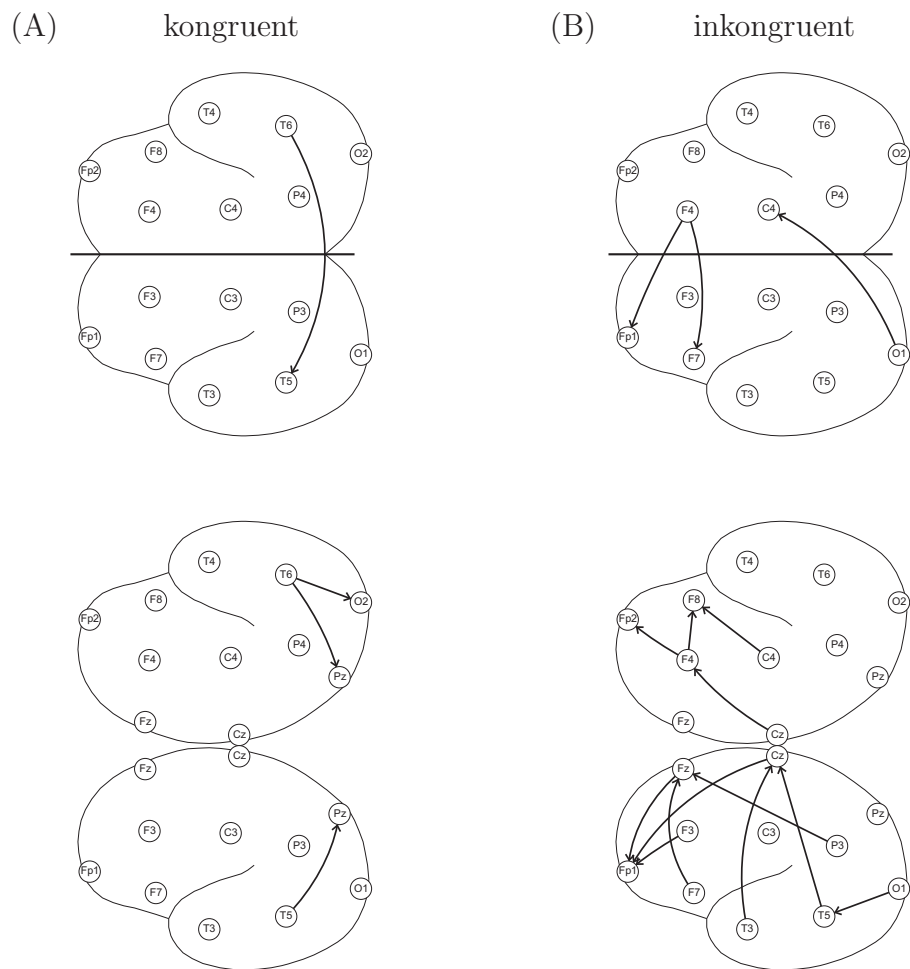


Abbildung 7.4: Interaktionen im Intervall 500–600 ms, die (A) in der kongruenten Situation vorlagen und in der inkongruenten nicht auftraten. (B) Interaktionen im gleichen Zeitabschnitt, die nur in der inkongruenten Situation vorlagen (McNemar-Test für zwei Häufigkeiten, Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$). Die oberen Teilbilder zeigen die Interaktionen zwischen den beiden Hemisphären und die unteren diejenigen innerhalb der Hemisphären.

7.1.2 Studie zur Untersuchung von Laser-evozierten Potentialen

Die Ergebnisse dieser Studie wurden bereits publiziert [160].

GCI-Analyseschritte

Der zeitvariante lineare GCI wurde für alle 552 Elektrodenpaare entsprechend (4.36) berechnet. Die Grundlage dafür bildeten zeitvariante AR-Modelle der Dimension $M=2$ für die bivariate und AR-Modelle der Dimension $M=24$ für die multivariate GCI-Umsetzung. Die AR-Ordnung p und die Adaptionkonstante c wurden entsprechend der Vorgehensweise im Abschnitt 4.1.4 gewählt. Die Adaptionkonstante $c=0.03$ ergab eine adäquate Reaktion des GCI bei einer ausreichenden Parameterschätzgüte, wenn wesentliche Änderungen des Messsignals auftraten. Die AR-Ordnung $p=10$ wurde für alle gegebenen Messwiederholungen gewählt. Bei der Wahl wurde das AIC-Kriterium (4.23) als Ausgangspunkt genommen. Das Minimum dieses Kriteriums ergab in vielen Fällen eine höhere Ordnung. Jedoch wurde im Vergleich der AR-Leistungsspektren eines angepassten MVAR-Modells mit einer Ordnung $p=10$ mit den entsprechenden Fourierspektren des Messsignals eine ausreichende Berücksichtigung relevanter Frequenzanteile im Signal bei dieser Ordnung festgestellt.

Für diese Studie wurde der GCI anfänglich verschieden von Null geprüft, d. h. es wurden Surrogate-Daten (siehe Abschnitt 5.1) erzeugt, die statistische Tests mit der Nullhypothese $H_0 : GCI=0$ für jeden Zeitpunkt zulassen. Es stellte sich heraus, dass die erzeugten Schwellen um den Nullwert fluktuieren. Um die Änderung des GCI feststellen zu können, wurde eine inhaltliche Schwelle definiert. Dazu wurde ein individuelles Kontrollintervall I_0 (−1000 ms bis 0 ms bezüglich des Stimulus) verwendet, dessen mittlerer zeitvarianter GCI-Wert den Schwellenwert für ein entsprechendes Elektrodenpaar i und j bildete.

In Bezug auf Ergebnisse intrakortikal aufgenommener LEPs [108, 109, 107] und aus Gründen statistischer Vergleichbarkeit wurden vier weitere Zeitintervalle für die GCI-Analyse gebildet. Diese Zeitintervalle reflektieren die Aktivierungen verschiedener relevanter kortikaler Gehirnstrukturen während des vorliegenden LEP-Prozesses:

- I_1 Das erste Zeitintervall beinhaltet die ersten 80 ms nach Stimulus. Dieser Zeitabschnitt ist dadurch gekennzeichnet, dass der Kortex noch keine Informationen des Laserreizes (afferenter Zufluss) erhält.
- I_2 Das zweite Zeitintervall 170–200 ms nach Stimulus repräsentiert die Aktivierung der für ein LEP charakteristischen N2- bzw. N190-Komponente. Diese negative

Potentialkomponente im LEP wird nachweislich im kortikalen Areal S2 generiert.

I_3 Das dritte Zeitintervall 260–320 ms repräsentiert die positive Potentialkomponente P2 bzw. P290, die von S2 und dem anterior cingulären Kortex (ACC) mutmaßlich generiert wird.

I_4 Das vierte Zeitintervall 320–400 ms soll der charakteristischen P3– bzw. P320–Komponente entsprechen, die vermutlich eine Folge der Aktivierungen eines weit verteilten kortikalen Netzwerkes ist [66, 144].

Für alle vier Analyseintervalle wurden die mittleren zeitvariant berechneten GCI–Werte zwischen allen Elektrodenpaaren i und j ermittelt.

Die statistische Überprüfung der Nullhypothese, dass die mittleren GCI–Werte in den Intervallen I_1, \dots, I_4 gleich dem mittleren GCI im Kontrollintervall I_0 sind, erfolgte mit dem Wilcoxon–Test für gepaarte Daten zum multiplen Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$.

Um die Ergebnisse in den vier Zeitintervallen unterscheiden zu können, wurde die Anzahl ausgehender (‘Quellen’) und eingehender (‘Senken’) gerichteter Interaktionen pro Elektrode und pro Intervall bestimmt. Somit konnte festgestellt werden, inwiefern in einem Zeitabschnitt Elektroden als ‘Quelle’ oder/und ‘Senke’ fungieren. Die Summe von ‘Quellen’ und ‘Senken’, d. h. die Gesamtanzahl gerichteter Interaktionen, beschreibt die Stärke der gerichteten Interaktion pro Zeitintervall. Die statistische Prüfung der Unterschiede in der Stärke der gerichteten Interaktion zwischen benachbarten Zeitintervallen erfolgte mittels des χ^2 –Tests nach Pearson [11].

Ergebnisse

Gerichtete Interaktionen innerhalb selektierter Zeitintervalle mit Hilfe der bivariaten und multivariaten GCI–Ansätzen

In Abbildung 7.5 sind die Ergebnisse der Untersuchung gerichteter Interaktionen für die Intervalle I_1, \dots, I_4 dargestellt. Abbildung 7.5–A zeigt die Resultate des bivariaten und Abbildung 7.5–B die Resultate des multivariaten GCI–Ansatzes. Die große Anzahl gerichteter Interaktionen für die Intervalle I_2 , I_3 und I_4 der bivariaten GCI–Untersuchung ist offensichtlich. Mit Hilfe von Abbildung 7.6 lassen sich Elektroden identifizieren, die als starke GCI–Quellen bzw. GCI–Senken wirken. Der großen Anzahl gerichteter Interaktionen in den drei Zeitintervallen steht eine geringere Anzahl von gerichteten Interaktionen für die multivariate GCI–Analyse gegenüber. Für den multivariaten Ansatz sind in Abbildung 7.7 die entsprechenden Ergebnisse der GCI–Quelle–Senke–Analyse aufgezeigt. Im Folgenden erfolgen nähere Erläuterungen zu den einzelnen Zeitintervallen.

1. Analyseintervall I_1 : 0–80 ms

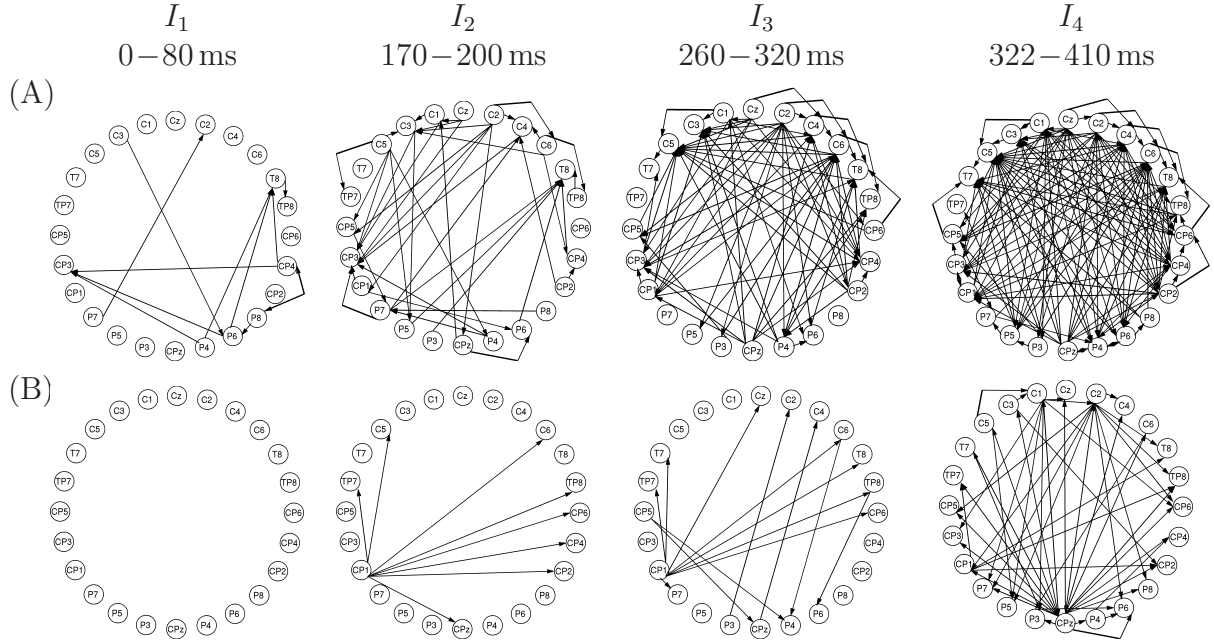


Abbildung 7.5: Graphische Darstellung der gerichteten Interaktionen auf der Basis der Berechnung des bivariaten (A) und multivariaten (B) GCI. Interaktionen sind nur dann dargestellt worden, wenn die jeweiligen mittleren GCI-Werte der vier Zeitintervalle I_1, \dots, I_4 verschieden von dem mittleren GCI-Wert des Kontrollintervalls I_0 sind.

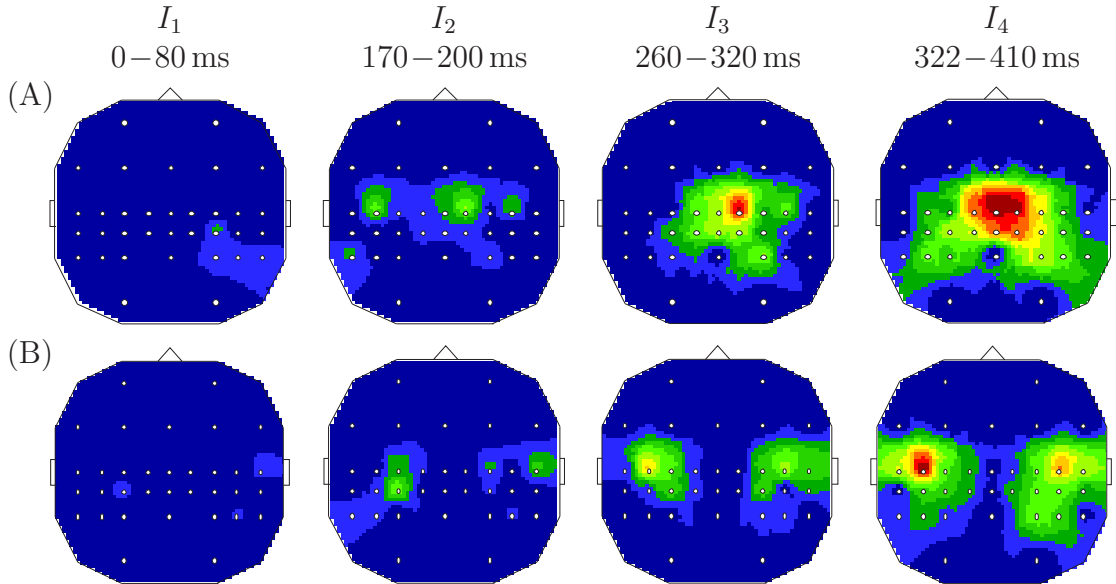


Abbildung 7.6: Ausgehende gerichtete Interaktionen (GCI-Quellen; (A)) und eingehende gerichtete Interaktionen (GCI-Senken; (B)) für die bivariate GCI-Analyse. Dunkelrot repräsentiert Elektroden mit maximaler Anzahl von GCI-Quellen ($\max=15$) bzw. GCI-Senken ($\max=20$); dunkelblau steht für keine gerichtete Interaktion einer Elektrode in den entsprechenden Zeitintervallen I_1, \dots, I_4 .

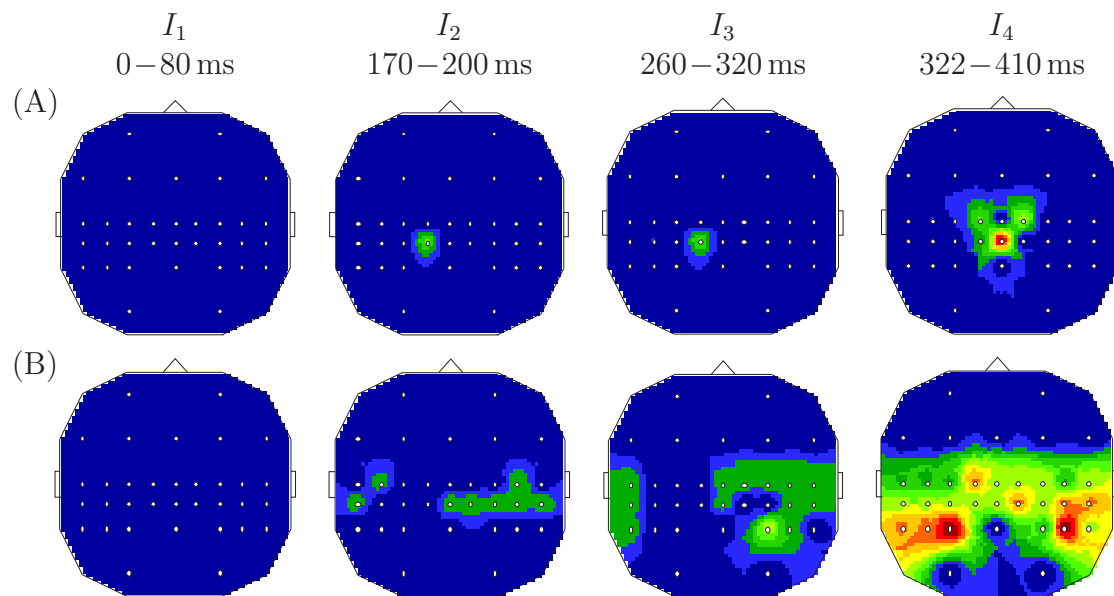


Abbildung 7.7: Ausgehende gerichtete Interaktionen (GCI-Quellen; (A)) und eingehende gerichtete Interaktionen (GCI-Senken; (B)) für die multivariate GCI-Analyse. Dunkelrot repräsentiert Elektroden mit maximaler Anzahl von GCI-Quellen ($\max=22$) bzw. GCI-Senken ($\max=4$); dunkelblau steht für keine gerichtete Interaktion einer Elektrode in den entsprechenden Zeitintervallen I_1, \dots, I_4 .

(a) Bivariater GCI (Spalte 1 in Abbildungen 7.5–A und 7.6):

Wesentliche GCI-Quellen werden über den in Bezug zur linken Handstimulierung kontralateralen centroparietalen (Cp4) und kontralateralen parietalen (P4 und P6) Kortexbereich detektiert. Die ausgehenden Interaktionen dieser Elektroden sind in Richtung posterior parietaler sowie kontralateraler Areale gerichtet.

(b) Multivariater GCI (Spalte 1 in Abbildungen 7.5–B und 7.7):

Es liegen keine Interaktionen vor.

2. Analyseintervall I_2 (N2 bzw. N190): 170–200 ms

(a) Bivariater GCI (Spalte 2 in Abbildungen 7.5–A und 7.6):

Es werden verschiedene GCI-Quellen lokalisiert. Dabei sind die zentralen Elektroden (C2, C5 und C6) hervorzuheben. Als GCI-Senken fungieren im Wesentlichen Elektroden der centroparietalen Region ipsilateral zur Stimulusseite, aber auch Elektroden des kontralateralen (rechten) temporalen Areals (T8).

(b) Multivariater GCI (Spalte 2 in Abbildungen 7.5–B und 7.7):

Als GCI-Quelle lässt sich ausschließlich die Elektrode Cp1 identifizieren. Sie interagiert mit den Elektroden des centroparietalen Areals der kontralateralen

Hemisphäre.

3. Analyseintervall I_3 (P2 bzw. P290): 260–320 ms

(a) Bivariater GCI (Spalte 3 in Abbildungen 7.5–A und 7.6):

Zentrale Elektroden (z. B. C2, Cz, Cpz) können als wesentliche GCI-Quellen identifiziert werden. Als dazugehörige GCI-Senken lassen sich die lateralen Elektroden beider Hemisphären, z. B. C5, C6, C3 und T8, lokalisieren.

(b) Multivariater GCI (Spalte 3 in Abbildungen 7.5–B und 7.7):

Analog zum vorangegangenen Intervall I_3 wirkt Cp1 als bestimmende GCI-Quelle. Zusätzlich zu Cp1 gehen von wenigen anderen Elektroden (z. B. Cp5) Interaktionen aus. Als GCI-Senken wirken lateral gelegene Elektroden, wobei die Elektroden der kontralateralen (rechten) Hemisphäre überwiegen.

4. Analyseintervall I_4 (P3 bzw. P320): 322–410 ms

(a) Bivariater GCI (Spalte 4 in Abbildungen 7.5–A und 7.6):

Die meisten der häufig auftretenden gerichteten Interaktionen gehen von den Elektroden Cz und C2 aus und werden hauptsächlich von C5, C6, aber auch von T8 „empfangen“. Zwar bleiben einige der Interaktionen des vorangegangenen Zeitabschnitts I_3 bestehen, jedoch ändert sich die allgemeine topographische Verteilung von GCI-Quellen und GCI-Senken.

(b) Multivariater GCI (Spalte 4 in Abbildungen 7.5–B und 7.7):

Analog zur bivariaten GCI-Analyse ist ein dichtes Netzwerk von gerichteten Interaktionen festzustellen. Neben der Elektrode Cpz werden die Elektroden C1, C2 und Cp1 als wesentliche GCI-Quellen identifiziert. Diese Elektroden interagieren mit den meisten anderen Elektroden, wobei insbesondere die parietotemporalen Elektroden als GCI-Senken wirken.

Unterschiede zwischen aufeinander folgenden Zeitintervallen bezüglich der Anzahl gerichteter Interaktionen

Für den bivariaten GCI ergab sich eine signifikante Erhöhung der Anzahl von Interaktionen für alle Vergleiche aufeinander folgender Intervalle ($p < 0.001$; χ^2 -Test). Bei der multivariaten GCI-Analyse lag für den Zeitintervallvergleich I_3 mit I_2 kein signifikanter Unterschied vor. Dagegen war für die Intervallvergleiche I_2 mit I_1 ($p < 0.01$) und I_4 mit I_3 ($p < 0.001$) eine Erhöhung der Anzahl von Interaktionen festzustellen.

7.1.3 Studie zur Untersuchung von fMRT-Daten während eines motorischen Paradigmas: self-paced finger tapping

GCI-Analyseschritte

Die Berechnung des zeitvarianten GCI erfolgte entsprechend (4.36). Dafür bildeten zeitvariante AR-Modelle der Dimension $M=3$ die Grundlage. Die AR-Ordnung p und die Adaptionkonstante c wurden entsprechend der Vorgehensweise im Abschnitt 4.1.4 bestimmt. Dabei erwies sich die Bestimmung von p als schwierig. Nach dem AIC-Kriterium wurde eine sehr hohe Ordnung ($p=40$) ermittelt. Durch den Vergleich des Fourier-Leistungsspektrums mit verschiedenen AR-Leistungsspektren erschien eine AR-Ordnung von $p=10$ sinnvoll, da die wesentlichen Frequenzkomponenten übereinstimmten. Die Form der AR-Leistungsspektren für $p=40$ und $p=10$ waren ähnlich. Eine weitere Verringerung von p zeigte eine ungenügende Frequenzauflösung sowie die Unterdrückung wesentlicher Frequenzkomponenten. Die AR-Ordnung $p=10$ wurde für alle gegebenen Messwiederholungen aller Versuchspersonen konstant festgelegt.

Für die Adaptionkonstante wurde $c=0.05$ gewählt. Dieses c erlaubte eine adäquate Reaktion des GCI auf die Dynamik des BOLD-Signals bei akzeptablen Fluktuationen im Parameterschätzverlauf.

Die statistische Überprüfung der Nullhypothese $H_0 : GCI=0$ erfolgte mit dem im Abschnitt 5.1 beschriebenen Shuffle-Ansatz. Für den Shuffle-Ansatz wurden $S=1000$ Surrogate-Daten erzeugt, aus denen die Signifikanzschwellen $\Gamma_{j \rightarrow i}^{s,97.5\%}(n)$ mit $j, i \in \{\text{preSMA}, \text{SMA}, \text{M1}\}$ geschätzt wurden.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der zeitvarianten GCI-Untersuchung sollen detailliert anhand der Versuchsperson #2 erläutert werden (Abbildung 7.8). Für alle Kopplungen zwischen den Regionen preSMA, SMA und M1 sind die GCI-Werte von ca. 6 s vor dem Zeitpunkt der Fingerbewegung (Triggerzeitpunkt bei 0 s) bis zum Ende des Analyseintervalls signifikant von Null verschieden, es gilt $\Gamma_{j \rightarrow i}(n) > \Gamma_{j \rightarrow i}^{s,97.5\%}(n)$.

Die Dynamik der GCI-Verläufe für die gerichteten Interaktionen $\text{SMA} \Rightarrow \text{preSMA}$, $\text{preSMA} \Rightarrow \text{M1}$ und $\text{SMA} \Rightarrow \text{M1}$ ist über den Zeitabschnitt 4 s vor bis 15 s nach dem Triggerzeitpunkt relativ gering. Für die gerichteten Interaktionen $\text{M1} \Rightarrow \text{preSMA}$ und $\text{M1} \Rightarrow \text{SMA}$ resultieren zeitvariante GCI-Werte, die auf Änderungen der BOLD-Signale reagieren. Weiterhin ist ein starker GCI-Anstieg für $\text{preSMA} \Rightarrow \text{SMA}$ schon 4 s vor dem Triggerzeitpunkt zu beobachten.

Bei der Betrachtung der Dynamik der GCI-Verläufe sind die Zeitintervalle -7 s bis -2 s (I_1), -2 s bis 3 s (I_2) und 3 s bis 8 s (I_3) bezüglich des Triggerzeitpunktes hervorzu-

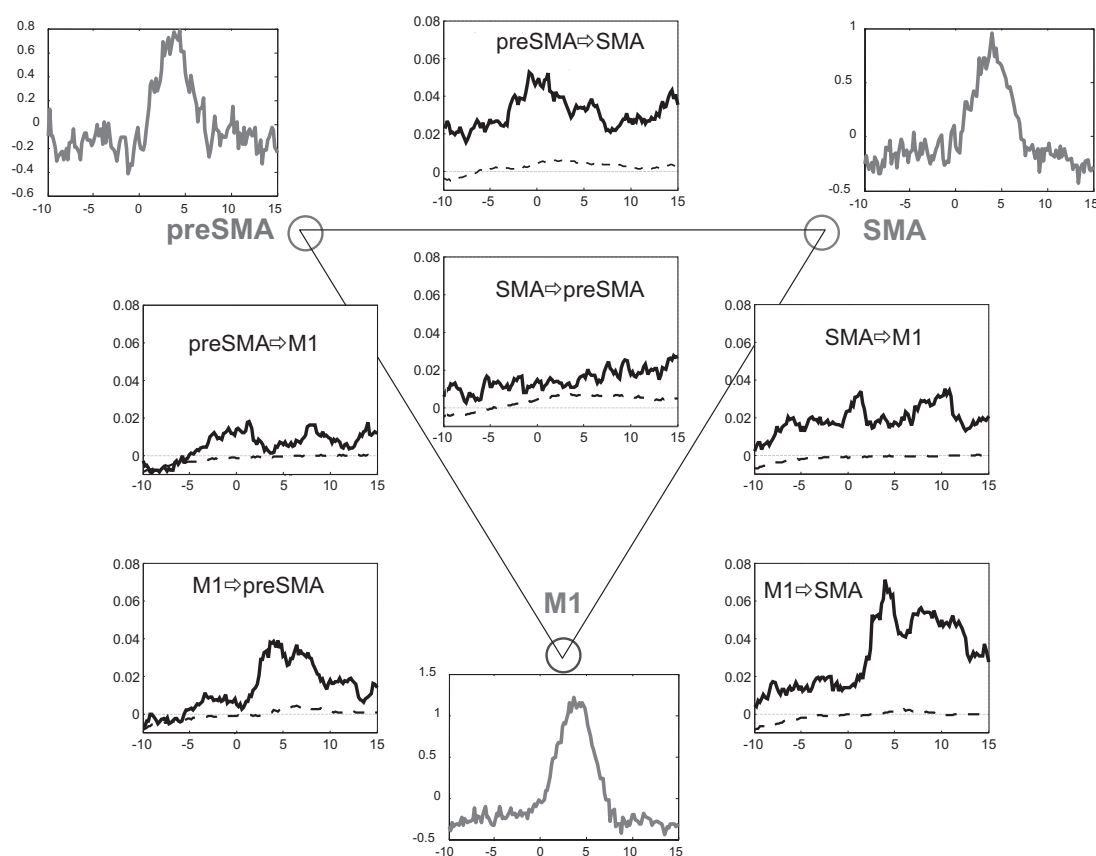


Abbildung 7.8: Beispiel der Darstellung zeitvarianter GCI-Verläufe (dicke schwarze Linien) zwischen den Regionen preSMA, SMA und M1 für die Versuchsperson #2 sowie die mittleren Signalverläufe der relevanten Regionen (Knotendreieck). Für jeden GCI-Verlauf $\Gamma_{j \rightarrow i}(n)$ zweier Komponenten $j, i \in \{\text{preSMA}, \text{SMA}, \text{M1}\}$ sind in den Abbildungen die entsprechenden GCI-Schwellen $\Gamma_{j \rightarrow i}^{s, 97.5\%}(n)$ eingezeichnet (gestrichelte Linie).

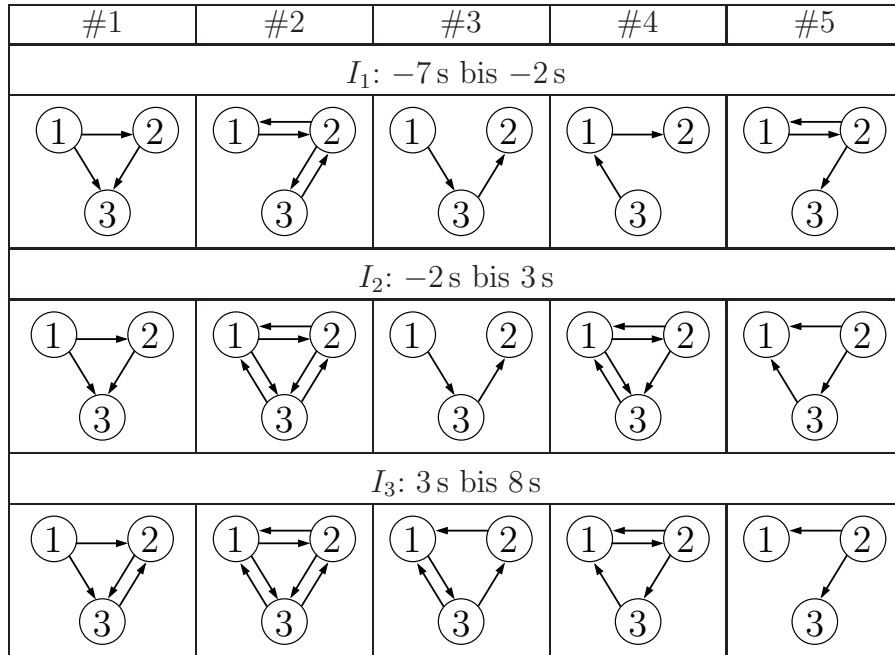


Abbildung 7.9: Zeitvarianter GCI für alle Versuchspersonen in ausgewählten Zeitintervallen. Eine gerichtete Interaktion liegt vor, wenn die GCI-Werte in den jeweiligen Zeitintervallen ununterbrochen von Null verschieden sind, d. h. $\Gamma_{j \rightarrow i}(n) > \Gamma_{j \rightarrow i}^{s,97.5\%}(n)$ gilt. Die Knoten 1, 2 und 3 entsprechen den Regionen preSMA, SMA und M1 (vgl. Anordnungs-dreieck in Abbildung 7.8).

heben. So liegt im Intervall I_1 z. B. ein starker GCI-Anstieg für die gerichtete Interaktion $\text{preSMA} \Rightarrow \text{SMA}$ vor, und in I_2 lassen sich kurzzeitige GCI-Anstiege für die gerichteten Interaktionen $\text{SMA} \Rightarrow \text{M1}$ sowie $\text{preSMA} \Rightarrow \text{M1}$ detektieren. Im letzten Zeitintervall I_3 ist z. B. die Dynamik der GCI-Verläufe für die gerichteten Interaktionen $\text{M1} \Rightarrow \text{SMA}$ und für $\text{M1} \Rightarrow \text{preSMA}$ mit der Dynamik der BOLD-Signale vergleichbar. Diese drei Zeitintervalle sind hinsichtlich der Dynamik der GCI-Verläufe für alle Probanden bedeutsam.

Für die Auswertung der drei Zeitintervalle sollen nur dann gerichtete Interaktionen vorliegen, wenn die GCI-Werte in den jeweiligen Zeitintervallen ununterbrochen von Null verschieden sind, d. h. $\Gamma_{j \rightarrow i}(n) > \Gamma_{j \rightarrow i}^{s,97.5\%}(n)$ gilt. Die ermittelten gerichteten Interaktionen für alle fünf Versuchspersonen sind in Abbildung 7.9 dargestellt worden.

Bei allen Versuchspersonen ist ein dichtes Netzwerk gerichteter Interaktionen für alle Zeitintervalle ermittelt worden. Es werden schon vor dem Triggerzeitpunkt gerichtete Interaktionen detektiert. Die Versuchspersonen #1, #2 und #4 zeigen in den letzten beiden Zeitintervallen vollständig gekoppelte Konnektionsstrukturen mit teilweise bidirektional gerichteten Interaktionen. Für diese drei Versuchspersonen ist die gerichtete Interaktion $\text{preSMA} \Rightarrow \text{SMA}$ über den gesamten Zeitraum der drei Zeitintervalle detektiert worden.

Bei der Betrachtung der Dynamik der GCI-Verläufe zeigen sich nur für die Versuchs-

personen #1 und #2 Gemeinsamkeiten. Für beide Probanden sind die GCI-Verläufe für $\text{preSMA} \Rightarrow \text{SMA}$ und $\text{M1} \Rightarrow \text{SMA}$ bezüglich der Dynamik vergleichbar. So steigt die Amplitude von $\Gamma_{\text{preSMA} \rightarrow \text{SMA}}(n)$ bei beiden Versuchspersonen ca. 4 s vor dem Triggerzeitpunkt stark an und fällt ca. 5 s nach dem Triggerzeitpunkt wieder ab. Der GCI-Verlauf für die gerichtete Interaktion $\text{M1} \Rightarrow \text{SMA}$ zeigt bei #1 und #2 eine Dynamik, die mit der Dynamik der BOLD-Signale vergleichbar ist, d. h. Erhöhung von $\Gamma_{\text{M1} \rightarrow \text{SMA}}(n)$ zum Triggerzeitpunkt und Verringerung nach ca. 5 s (Zeitintervall I_3).

Für die fMRT-Daten dieser Studie wurden neben zeitvarianten auch zustandsabhängige GCI-Berechnungen durchgeführt. Die Ergebnisse der Anwendung des zustandsabhängigen GCI werden im folgenden Kapitel vorgestellt.

7.2 Ergebnisse der zustandsabhängigen GCI-Analyse für eine Studie zur Untersuchung von BOLD-Signalen während eines motorischen Paradigmas: self-paced finger tapping

GCI-Analyseschritte

Die Berechnung des zustandsabhängigen GCI erfolgte entsprechend (4.50). Die Grundlage bildeten MSETAR-Modelle der Dimension $M=3$. Für die Bestimmung der Regime R_1, \dots, R_L des dreidimensionalen Prozesses \mathbf{Y} mit den Komponenten Y_1 (preSMA), Y_2 (SMA) und Y_3 (M1) wurde für jede der drei reellen Achsen des \mathbb{R}^3 eine Schwelle angenommen und auf einen festen Amplitudenwert für alle Komponenten gesetzt. Für das MSETAR-Modell lagen somit $L=2^M=8$ Regime vor. Der Amplitudenwert jeder Schwelle sowie der Verzögerungsparameter wurden so gewählt, dass eine beste Modellanpassung gewährleistet war. Als Kriterium wurde die minimale Gesamtvarianz der Vorhersagefehler

$$\sum_{l=1}^8 \text{Var} \left(\mathbf{E}^{(l)} \right) \longrightarrow \min \quad (7.1)$$

aller 8 Regime gewählt.

Die Optimierung von (7.1) erfolgte abhängig von der Versuchsperson (V_p), d. h. für jede V_p wurden simultan eine Schwelle (t_{V_p}) und ein Verzögerungsparameter d_{V_p} optimiert, so dass die Gesamtvarianz der Vorhersagefehler aller Regime minimal war. Für ein

optimales Paar (t_{vp}, d_{vp}) folgte die individuelle Zuordnung der $L=8$ Regime

$$\begin{aligned}
R_1 &= (-\infty, t_{vp}) \times (-\infty, t_{vp}) \times (-\infty, t_{vp}) \\
R_2 &= (-\infty, t_{vp}) \times (-\infty, t_{vp}) \times [t_{vp}, \infty) \\
R_3 &= (-\infty, t_{vp}) \times [t_{vp}, \infty) \times (-\infty, t_{vp}) \\
R_4 &= (-\infty, t_{vp}) \times [t_{vp}, \infty) \times [t_{vp}, \infty) \\
R_5 &= [t_{vp}, \infty) \times (-\infty, t_{vp}) \times (-\infty, t_{vp}) \\
R_6 &= [t_{vp}, \infty) \times (-\infty, t_{vp}) \times [t_{vp}, \infty) \\
R_7 &= [t_{vp}, \infty) \times [t_{vp}, \infty) \times (-\infty, t_{vp}) \\
R_8 &= [t_{vp}, \infty) \times [t_{vp}, \infty) \times [t_{vp}, \infty)
\end{aligned} \tag{7.2}$$

Die autoregressive Ordnung der jeweiligen Regime R_1, \dots, R_8 entsprach der AR–Ordnung für die zeitvariante MVAR–Modellierung und betrug für alle Versuchspersonen und alle Regime $p=10$.

Die Parameteroptimierung sowie die nachfolgende GCI–Untersuchung erfolgten für zwei Analyseintervalle, d. h. für eine Intervalllänge von $N_{\text{BOLD}}=76$ und für eine von $N_{\text{BOLDplus}}=166$ Datenpunkten. Dabei erfasst das Analyseintervall N_{BOLD} die gesamte BOLD–Antwort von 2s vor und 13s nach dem Triggerzeitpunkt. Das Analyseintervall N_{BOLDplus} entsprach dem Untersuchungsabschnitt von 33 Sekunden der zeitvarianten GCI–Analyse, bei der eine Vorlaufzeit von 18 Sekunden notwendig war.

Die statistische Überprüfung der Nullhypothese $H_0 : GCI=0$ für jedes Regime erfolgte mittels der im Abschnitt 5.1 beschriebenen Shuffle–Methode mit $S=2000$ Surrogate–Daten. Das multiple Signifikanzniveau für alle $L=8$ Regime sowie 6 GCI–Untersuchungen pro Regime betrug $\alpha=5\%$ (Holm–Methode; [90]).

Die Interpretation der berechneten GCI–Werte aller Regime ist schwierig, da die Regime-selektion mit Hilfe von Kriterium (7.1) physiologisch nicht determiniert ist. Weiterhin besteht unter Umständen in jedem Regime eine andere Kopplung zwischen den Prozesskomponenten. Darüber hinaus muss die Verweildauer des MSETAR–Prozesses in den einzelnen Regimen bei der Auswertung berücksichtigt werden. Aus diesen Gründen musste auf eine geeignete Zusammenfassung der GCI–Werte aller Regime zurückgegriffen werden. Es erfolgte die Zusammenfassung der zustandsabhängigen GCI–Werte mittels gewichteter Summenbildung über alle Regime pro GCI–Beziehung. Gewichtet wurde dabei über die Aufenthaltsdauer des MSETAR–Prozesses in den einzelnen Regimen. Die Nullhypothese $H_0 : GCI=0$ der gewichteten Summen des GCI wurde mit Hilfe der Surrogate–Daten statistisch überprüft (multiples Signifikanzniveau $\alpha=5\%$; Holm–Methode).

Ergebnisse

Entsprechend der festgelegten Regimezuordnung (7.2) und der Optimierung von (t_{vp}, d_{vp}) mittels Kriterium (7.1) ergab sich für die Verzögerungs- und Schwellenparameter des zu Grunde liegenden MSETAR-Modells

1. für die Analyseintervalllänge N_{BOLD} (15 Sekunden-Abschnitte):

	Versuchsperson				
	#1	#2	#3	#4	#5
Verzögerung (d_{vp})	1	1	1	1	1
Schwelle (t_{vp})	-0.59	-0.78	-0.81	-0.85	-0.75

2. für die Intervalllänge N_{BOLDplus} (33 Sekunden-Abschnitte):

	Versuchsperson				
	#1	#2	#3	#4	#5
Verzögerung (d_{vp})	1	1	1	1	1
Schwelle (t_{vp})	-0.71	-1.07	-0.81	0.54	-0.97

In Tabelle 7.1 sind die Ergebnisse der Prüfung des zustandsabhängigen GCI für die Versuchsperson #2 und für die zu Grunde liegende Analysintervalllänge N_{BOLD} dargestellt. Bemerkenswert ist die lange Verweildauer des Prozesses von 72.4 % im Regime R_8 ohne

		Regime							
		R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7	R_8
Interaktion	$1 \Rightarrow 2$	0.7960	0.3040	0.3440	0.0420	0.0280	0.2950	0	0.0570
	$1 \Rightarrow 3$	0.6660	0.8895	0.0995	0.0795	0.0620	0.1530	0.0810	0.4305
	$2 \Rightarrow 1$	0.0035	0.0310	0.4975	0.9920	0.2800	0	0.6715	0.9470
	$2 \Rightarrow 3$	0.8970	0.0830	0.0660	0.7255	0.8180	0	0.0040	0.7990
	$3 \Rightarrow 1$	0.9030	0.0035	0.5720	0.0010	0.4185	0.3030	0.0025	0.5240
	$3 \Rightarrow 2$	0.9885	0.0005	0.3035	0	0.7240	0.3400	0.0005	0.2190
Verweildauer		2.6 %	5.4 %	0.8 %	6.9 %	2.0 %	4.7 %	5.2 %	72.4 %

Tabelle 7.1: Beispiel für die zustandsabhängige GCI-Prüfung (p-Werte) der Versuchsperson #2 auf der Basis des Analyseintervalls N_{BOLD} für alle gerichteten Interaktionen in allen Regimen (vgl. (7.2)). Die Berechnung der p-Werte erfolgte auf der Basis von Surrogate-Daten, die durch die im Abschnitt 5.1 beschriebene Shuffle-Methode erzeugt wurden. Signifikanz-Werte (grau hinterlegt) entsprechen einem multiplen Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ (Holm-Methode). In der untersten Tabellenzeile ist die Verweildauer des Prozesses in den einzelnen Regimen in Prozent angegeben.

signifikante GCI-Werte. Im Regime R_8 befinden sich alle drei Komponenten des Prozesses

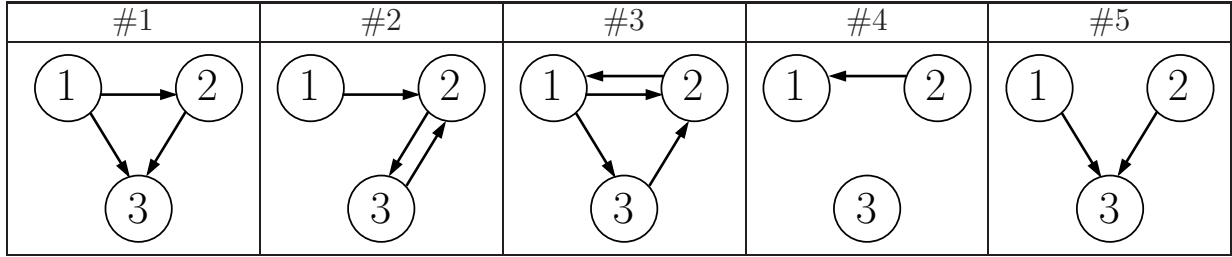


Abbildung 7.10: Darstellung der Interaktionsstruktur zwischen den Komponenten preSMA (1), SMA (2) und M1 (3) für alle fünf Versuchspersonen auf der Basis der zustandsabhängigen GCI-Prüfung. Die GCI-Berechnung erfolgte auf der Grundlage individuell optimierter Verzögerungs- und Schwellenparameter für die Analyseintervalllänge N_{BOLD} . Es wurde eine Zusammenfassung gleicher GCI-Beziehungen über alle Regime (7.2) mittels gewichteter Summebildung bezüglich der Aufenthaltsdauer des Prozesses in den einzelnen Regimen vorgenommen (multiple korrigierte Vergleiche mittels Holm-Methode).

oberhalb ihrer Schwelle $t_{\#2} = -0.78$. Für die anderen vier Versuchspersonen befanden sich die jeweiligen Prozesse vergleichbar lang im Regime R_8 . So verweilte der Prozess für Vp #1 69.0 %, für Vp #3 61.1 %, für Vp #4 78.1 % und für Vp #5 69.1 % im Regime R_8 .

Die GCI-Untersuchungen für die Analyseintervalllänge N_{BOLDplus} ergaben für die Versuchspersonen #1, #2, #3 und #5 ähnlich hohe Verweilzeiten für das jeweilige Regim R_8 . Nur für Versuchsperson #4, mit der auffallend hohen Schwelle $t_{\#4} = 0.54$, befand sich der Prozess nur zu 6.4 % im Regime R_8 . Dagegen befand sich der Prozess überdurchschnittlich lang (54.5 %) im Regime R_1 , in dem sich alle drei Komponenten unterhalb von $t_{\#4}$ befinden. Für beide Regime R_1 und R_8 lagen die p-Werte bei $p > 0.01$ für beide Analyseintervalllängen N_{BOLD} und N_{BOLDplus} .

Wie schon erwähnt, ist die regimeselektive Interpretation der GCI-Werte schwierig und eine Zusammenfassung der GCI-Werte für jede Interaktionsrichtung sinnvoll. Daher erfolgte die weitere Auswertung mit Hilfe der über alle 8 Regime gewichteten GCI-Summen.

In Abbildung 7.10 sind die Ergebnisse der zusammengefassten GCI-Werte für die Versuchspersonen #1, #2, #3, #4 und #5 für die Intervalllänge N_{BOLD} topographisch dargestellt.

Von allen detektierten gerichteten Interaktionen lassen sich alle Interaktionen bis auf $\text{SMA} \Rightarrow \text{preSMA}$ für Versuchspersonen #3 und #4 sowie $\text{preSMA} \Rightarrow \text{M1}$ für die Probanden #1, #3 und #5 in eine Interaktionsstruktur $\text{preSMA} \Rightarrow \text{SMA} \Leftrightarrow \text{M1}$ einordnen. Die wesentliche gerichtete Interaktion $\text{preSMA} \Rightarrow \text{SMA}$ wird für die Versuchspersonen #1, #2 und #3 ermittelt. Nur für Versuchsperson #3 wird eine eventuell dazugehörige Feedbackinteraktion $\text{SMA} \Rightarrow \text{preSMA}$ nachgewiesen.

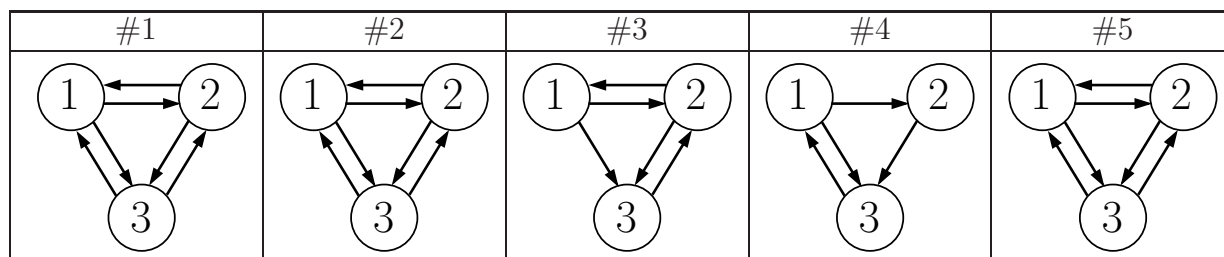


Abbildung 7.11: Analog zu Abbildung 7.10, Darstellung des zustandsabhängigen GCI auf der Basis der individuellen Verzögerungs- und Schwellenparameter für die Analyseintervalllänge N_{BOLDplus} . Gleiche GCI-Beziehungen wurden über alle Regime (7.2) zusammengefasst (gewichtete Summe bezüglich der Aufenthaltsdauer; multiple korrigierte Vergleiche mittels Holm-Methode).

Analog zu Abbildung 7.10 beschreibt Abbildung 7.11 die entsprechenden Konktionsstrukturen der zustandsabhängigen GCI-Untersuchung für den Analysebereich N_{BOLDplus} sowie für die zu N_{BOLDplus} optimierten Verzögerungs- und Schwellenparameter. Offensichtlich werden durch die verlängerte Analysedauer N_{BOLDplus} , die für die SETAR-Modellierung nicht notwendig ist, zusätzliche gerichtete Interaktionen gegenüber N_{BOLD} erkannt. Für alle Versuchspersonen ist ein fast gekoppeltes Netzwerk erkennbar.

Kapitel 8

Diskussion und Ausblick

Die methodische Zielstellung dieser Arbeit bestand in der Entwicklung einer Methode, des Granger-Kausalitätsindex (GCI), zur Detektion gerichteter Interaktionen zwischen Komponenten eines mehrdimensionalen Prozesses. Der GCI lässt sich über verschiedene Ansätze realisieren, die sich in die Methodenvielfalt der Umsetzung des Vorhersagbarkeitsprinzips nach Granger [72] einordnen lassen.

Die Motivation für die Umsetzung des GCI wurde aus den Ergebnissen der GK-Analysen hirnelektrischer Daten von Bernasconi und König [17, 18] abgeleitet. Diese Analysen basierten auf den theoretischen GK-Betrachtungen zur linearen Abhängigkeit nach Geweke [67, 68].

Der zeitvariante GCI auf der Basis linearer MVAR-Modelle ermöglicht die Untersuchung gerichteter Interaktionen innerhalb multivariater Signale mit wechselnden Kopplungen zwischen den Signalkomponenten. Die Definition und Anwendung des zustandsabhängigen GCI auf der Grundlage von MSETAR-Modellen erlaubt die Untersuchung gerichteter Interaktionen von Signalen mit nichtlinearem Charakter.

Im Allgemeinen ist der GCI eine statistische Prüfgröße. Mit ihr lässt sich feststellen, ob ein Granger-kausaler Zusammenhang zwischen zwei Komponenten eines multivariaten Prozesses besteht. Hierzu muss die Nullhypothese $H_0: GCI=0$ getestet werden. Mit Hilfe eines Shuffle-Ansatzes lassen sich die dazu notwendigen Signifikanzschwellen für den GCI schätzen. Eine Bootstrap-Methode erlaubt zusätzlich die Bestimmung der empirischen Verteilung des GCI. Der Einsatz beider empirischen Methoden war notwendig, da die Bestimmung der asymptotischen Verteilung des GCI noch aussteht.

Durch die Testung mit Simulationen sowie die Anwendung auf hochdimensionale EEG- und fMRT-Daten wurden Einsatzmöglichkeiten und Beschränkungen des zeitvarianten und zustandsabhängigen GCI herausgearbeitet.

Im ersten Teil der methodischen Diskussion sollen Erfahrungen mit der GCI-Analyse dargestellt werden, die während dieser Arbeit gewonnen worden sind. Die Betrachtungen

beziehen sich auf die Umsetzung des GK-Prinzips mittels der beiden entwickelten GCI-Ansätze sowie deren Anwendung auf EEG- und fMRT-Daten.

Im zweiten Teil der Diskussion sollen die Ergebnisse der Anwendung der GCI-Methoden auf die Daten von EEG- und fMRT-Untersuchungen erörtert werden.

8.1 Methodische Diskussion

Um eine sachgerechte GCI-Analyse biomedizinischer Daten zu gewährleisten, bestand die Notwendigkeit einer abgestimmten Entwicklung der Verarbeitungskette von der Datenvorbereitung (experimentelles Design) bis zur statistischen Auswertung. Mit dieser Zielstellung wurden Eigenschaften und Probleme der GCI-Analyse untersucht. Diese hängen unter anderem von der eingesetzten GCI-Variante, dem zu analysierenden Datenmaterial und dem verwendeten Schätzalgorithmus zur Bestimmung der Modellparameter ab.

Negative GCI-Werte: Die Anwendung des GCI zeigte in einigen Anwendungsfällen negative GCI-Werte. Negative GCI-Werte entsprechen einer besseren Anpassung des unvollständigen ($(M - 1)$ -dimensionalen) Modells gegenüber dem vollständigen (M -dimensionalen) Modell an die Daten. Dies widerspricht der Erwartung, dass die Anpassung eines M -dimensionalen Modells mindestens so gut sein muss wie die eines $(M - 1)$ -dimensionalen Modells. Damit können theoretisch nur GCI-Werte ≥ 0 auftreten.

Für das Auftreten negativer GCI-Werte können folgende Gründe aufgeführt werden:

- Die Anzahl der zu schätzenden Parameter des M -dimensionalen Modells ist größer als die des $(M - 1)$ -dimensionalen bei gleicher Anzahl von Messwerten. Bei Verwendung eines rekursiven Schätzers (RLS bei zeitvarianter und LMS bei zustandsabhängiger GCI-Schätzung) liegt für eine feste Anzahl von Messwerten und bei einer geringeren MVAR-Parameteranzahl eine kleinere Fluktuationsbreite im Schätzverlauf vor. Dieser geringere Fluktuationsbereich spiegelt sich in der Varianz des Vorhersagefehlers des reduzierten MVAR-Modells wider, was bei nicht vorhandener Granger-Kausalität zu negativen GCI-Werten führen kann. Mit steigender Anzahl von Messwerten (z. B. Multi-Trial-Ansatz) wird der beschriebene Effekt geringer.
- Die zeitvariante GCI-Variante führt zu Fluktuationen im GCI-Verlauf in Abhängigkeit von der Adaptionskonstante. Starke Fluktuationen führen bei vorliegender Nicht-Granger-Kausalität zu Werten um die Null und damit zu negativen GCI-Werten.
- Bei der zustandsabhängigen GCI-Berechnung ist die Parameterschätzung für die $(M - 1)$ -dimensionale Modellierung dann besser als für die M -dimensionale, wenn

die Regimeanzahl in Folge der Partitionierung des $\mathbb{R}^{(M-1)}$ geringer ist als diejenige bei der Zerlegung des \mathbb{R}^M , da dann mehr Messpunkte pro Regime zur Verfügung stehen.

Um die Nullhypothese $H_0: GCI=0$ trotz negativer GCI-Werte überprüfen zu können, ist die Anwendung der im Abschnitt 5.1 beschriebenen Shuffle-Methode ein Lösungsansatz.

Multiple Tests: Die Anzahl berechneter GCI-Werte steigt mit Dimension und Länge des zu untersuchenden Prozesses. Die Auswertung dieser Werte erfordert multiple Testverfahren [83, 84], für die eine ausreichend große Stichprobengröße (Datensätze, Messwiederholungen) notwendig ist.

Anzahl der Messwiederholungen: Die Schätzgüte der Modellparameter kann durch die Erhöhung der Messwiederholungen und die Verwendung eines Multi-Trial-Schätzers verbessert werden. Weiterhin ist eine ausreichende Anzahl von Messwiederholungen für die Durchführung des Bootstrap-Verfahrens in Abschnitt 5.2 notwendig, um die Verteilung des GCI schätzen zu können. Wie hoch die Anzahl der Messwiederholungen sein muss, hängt unter anderem von der Dimension des Modells, von der Modellordnung und vom Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) ab. Eine Regel für die Bestimmung der Anzahl von Messwiederholungen existiert nicht.

Multivariate GCI-Einschränkungen bei der Erhöhung der Modelldimension: Die Vorteile der multivariaten Granger-Kausalität sind dargestellt worden. Sie ermöglicht die Unterscheidung zwischen direkt und indirekt gerichteten Interaktionen innerhalb eines mehrdimensionalen Prozesses (vgl. z. B. [49, 160]). Die oft hohe Dimension des zu analysierenden Prozesses bringt jedoch Probleme mit sich. Im Falle der Umsetzung der GK auf der Basis von MVAR-Modellen (z. B. DTF, PDC, GCI) wird die Schätzgüte der Modellparameter mit steigender Modelldimension schlechter (vgl. z. B. [160]). Im Abschnitt 4.1.2 wurde dieses Problem erläutert und der Ausweg einer Multi-Trial-Schätzung vorgeschlagen (Abschnitt 4.1.3). Die Erhöhung von Messwiederholungen eines zu analysierenden Prozesses ist in der Praxis nur begrenzt möglich bzw. nicht realistisch, da z. B. die Belastung des Untersuchten steigt und ab einer gewissen Anzahl von Messwiederholungen diese durch Adaptationsprozesse nicht mehr vergleichbar sein können.

Multivariate versus bivariate Anzahl gerichteter Interaktionen: Für die GCI-Analyse gilt theoretisch, dass die Anzahl detektierter gerichteter Interaktionen bei der multivariaten GCI-Variante nie größer sein kann als die der bivariaten.

Auswirkung gefilterter Daten auf die GCI-Analyse: Durch Bandfilterung lassen sich mittels der GCI-Analyse — ähnlich zur PDC- bzw. DTF-Analyse — gerichtete Interaktionen in ausgewählten Frequenzbändern untersuchen. Dabei ist darauf zu achten, dass der Rauschanteil im zu analysierenden Signal nicht zu gering wird. Ein zu geringer Rauschanteil kann zu Problemen bei der Parameterschätzung eines MVAR-Modells führen, da die Varianz des geschätzten Rauschprozesses (AR-Analysator) gegen einen sehr kleinen Zahlenwert geht und numerische Effekte ein größeres Gewicht bekommen.

Latenzeffekte: In Simulationen konnte gezeigt werden, dass Latenzunterschiede zwischen den Komponenten eines mehrdimensionalen Signals die lineare GCI-Analyse entscheidend beeinflussen. So können sich gerichtete Interaktionen umkehren oder unterdrückt werden. Diese Beeinflussung gilt für alle Methoden zur GK-Umsetzung, die auf MVAR-Modellen bzw. Modellen mit autoregressiven Anteilen basieren.

Bei GCI-Untersuchungen hirnelektrischer Daten sollten deshalb eventuelle Latenzunterschiede und deren Auswirkungen auf die GCI-Ergebnisse berücksichtigt werden (vgl. z. B. [155, 111]).

8.1.1 Spezielle Aspekte bei der Anwendung der entwickelten Verfahren auf EEG-Daten

Mit Hilfe des EEGs lassen sich elektrische Gehirnaktivitäten an der Kopfoberfläche messen. GCI-Analysen der registrierten hochdimensionalen Signale erfordern multivariate Modellierungen (MVAR, MSETAR), um indirekte und falsche Interaktionen ausschließen zu können. Bei multivariaten GCI-Analysen werden gerichtete Interaktionen unter Umständen auch falsch detektiert, wenn nicht alle Komponenten des zu untersuchenden Prozesses mitgemessen wurden. Es stellt sich dann die Frage, ob der beschriebene Verlust an Schätzgüte durch die hochdimensionalen Modelle gerechtfertigt ist, oder ob kleinere Modelle und eine sorgfältige Diskussion der detektierten gerichteten Interaktionen zur Prozessbeschreibung ausreichen. Dabei können Graphische Modelle [48, 49] hilfreich sein.

Das EEG ist mit seiner hohen zeitlichen Auflösung sehr gut für die zeitvariante Analyse gerichteter Interaktionen geeignet. Es müssen einige Bedingungen für die Messwerterfassung beachtet werden. Zeitvariante GCI-Analysen benötigen genug Vorlaufzeit für die GCI-Einschwingphase. Um die zeitvarianten GCI-Ergebnisse interpretieren zu können, muss die anfängliche Konvergenz der Modellanpassung abgeschlossen sein. Eine a posteriori Initialisierung der Modellparameter durch die Endparameter einer vorangegangenen Schätzung für das vorliegende Signal verkürzt diese Konvergenzzeit. Als grobes Richtmaß für die Vorlaufzeit hat sich für die Anzahl der Abtastpunkte $N_{VZ} \approx 2p$ (doppelte Modell-

ordnung) bewährt.

8.1.2 Spezielle Aspekte bei der Anwendung der entwickelten Verfahren auf fMRT-Daten

Mit Hilfe des fMRTs lassen sich hämodynamische Antworten auf neuronale Aktivitäten messen. Die Einflüsse der Signaleigenschaften dieser Antworten auf die GCI-Analyse sollen nachfolgend diskutiert werden.

- *Geringe TR-Zeiten:*

Die Gruppe um Goebel [70, 132] untersuchte erstmals hämodynamische Antworten im fMRT ($TR=1\text{ s}$) mit einem zeitinvarianten linearen GCI-Ansatz. Die in beiden Arbeiten gewonnenen zeitinvarianten Ergebnisse berücksichtigen nicht die Dynamik des transienten BOLD-Signals. Eine sich eventuell verändernde Kopplung zwischen den Signalkomponenten während der hämodynamischen Antwort kann damit nicht detektiert werden. Für eine zeitvariante GCI-Analyse ist eine geringe TR-Zeit notwendig, um die Dynamik der hämodynamischen Antwort ausreichend zeitlich auflösen zu können.

In [132]) erfolgte eine erste Diskussion über die Auswirkungen unterschiedlicher TR-Zeiten auf die autoregressive Ordnung. Die Ordnungbestimmung erfolgte über Simulationen mit AR-Modellen erster Ordnung. Durch Erhöhung der Abtastrate (geringere TR-Zeit) erhöhte sich die von [132] mit Hilfe des AIC-Kriteriums ermittelte Modellordnung. Mit Hilfe der Simulationen wurde eine feste AR-Ordnung von $p=1$ für fMRT-Signale mit einer $TR=1\text{ s}$ ermittelt.

- *Unterschiede im Beginn der BOLD-Antwort (Latenzeffekte):*

Latenzeffekte und die damit verbundene fehlerbehaftete GCI-Interpretation (vgl. Abschnitt 8.1) müssen bei fMRT-Daten im Gegensatz zu EEG-Daten unbedingt berücksichtigt werden (vgl. z. B. [155, 111]).

Die Arbeitsgruppe um Marrelec [113] stellte in einem Übersichtsartikel dar, dass die hämodynamischen Antworten über die Zeit und in den verschiedenen Arealen mit sehr unterschiedlichen Signalvorläufen auftreten und die Gefahr von Fehlinterpretationen über gerichtete Interaktionen besteht.

- *Tiefpasscharakteristik der hämodynamischen Faltungsfunktion:*

Die Abbildung von neuronaler Aktivität durch das BOLD-Signal lässt sich durch hämodynamische Faltungsfunktionen (vgl. z. B. [25, 26, 61]) beschreiben. Hämodynamische Faltungsfunktionen haben hier den Charakter von Tiefpassfiltern mit

niedriger oberer Grenzfrequenz (ca. 0.1 Hz). Wie oben erwähnt, können gefilterte Signale zu Problemen bei der MVAR-Modellanpassung führen.

- *Einfluss von Messrauschen*

Mittels simulierter BOLD-Prozesse wurde gezeigt, dass durch Überlagerungen von BOLD-Signalen und Messrauschen gerichtete Interaktionen durch die zeitvariante und zustandsabhängige GCI-Analyse teilweise fehlerhaft ermittelt wurden. Für die Simulation [85] wurden trivariate Prozesse mit gerichteten Beziehungen zwischen den Komponenten sowohl durch MVAR-Modelle als auch durch dynamische Systeme (Generalized Dynamic Neural Network — GDNN; vgl. z. B. [64, 65]) realisiert und anschließend mit einer hämodynamischen Gewichtungsfunktion gefaltet (Balloon-Windkessel-Modell [25, 26, 61, 81, 147, 85]). Bei Überlagerung des BOLD-Signals mit Messrauschen wurden Interaktionen detektiert, die nicht der simulierten Kopplung entsprachen. Dagegen wurden ohne dieses Messrauschen alle gerichteten Interaktionen korrekt ermittelt. Bei Erhöhung des Anteils des Messrauschens und der damit verbundenen Verschlechterung des SNR verschlechterte sich erwartungsgemäß die Detektion jeglicher gerichteter Interaktionen.

Roebroek und Mitarbeiter [132] führten Simulationen auf der Basis bivariater AR-Prozesse erster Ordnung und deren anschließender hämodynamischer Faltung durch. Ihre simulierten Interaktionen wurden durch die zeitinvariante GCI-Analyse korrekt detektiert. Der negative Einfluss eines in der Praxis immer vorhandenen Messrauschens wurde jedoch nicht untersucht und diskutiert.

- *Notwendigkeit einer vergleichenden „Ruhezeit“:*

Auch im Ruhezustand existieren gerichtete Interaktionen zwischen den untersuchten Hirnarealen. Daher sollte das experimentelle Design so gestaltet sein, dass Ruhephasen zu Beginn und am Ende des Experimentes vorliegen, um Änderungen der Interaktionsaktivität während der Aktivphase mit dem GCI beschreiben zu können.

- *Zeitliches Experiment-Design:*

Analog zu EEG-Analysen sind zeitvariante GCI-Analysen hämodynamischer Antworten nur dann möglich, wenn ausreichend Vorlaufzeit vorliegt. Zusätzlich muss die Versuchsanordnung so realisiert werden, dass der Abstand zwischen zwei Anforderungsbedingungen (z. B. Fingerbewegung) so groß ist, dass das Abklingen des BOLD-Effektes gewährleistet und damit eine Vermischung der gerichteten Interaktionen zweier BOLD-Antworten ausgeschlossen werden kann. Für die Vorlaufzeit gelten die gleichen Betrachtungen wie für die EEG-Analyse im Abschnitt 8.1.1.

- *Kombination fMRT und EEG:*

Um die GCI-Ergebnisse der fMRT-Analyse verifizieren zu können, wäre eine simultane Durchführung von EEG- und fMRT-Registrierungen sinnvoll (vgl. z. B. [71]). Damit könnten die Vorteile beider Messmethoden, die hervorragende Zeitauflösung des EEGs und die sehr gute räumliche Auflösung des fMRTs, miteinander verbunden werden. Eine verbesserte Interpretation der jeweiligen Ergebnisse beider Methoden wäre somit möglich.

8.2 Diskussion der Applikationsergebnisse

8.2.1 EEG während des Stroop-Paradigmas

Im Zeitabschnitt 480–716 ms wurde eine höhere Anzahl von gerichteten Interaktionen für die inkongruente Situation festgestellt. Diese Interaktionen können im Zusammenhang mit der längeren Reaktionszeit während der inkongruenten Situation stehen. Ilan und Polich [92] fanden in einer EEG-Studie heraus, dass sich die P300-Latenzen zwischen der kongruenten und inkongruenten Situation nicht unterscheiden. Sie gaben damit einen Hinweis, dass die längere Reaktionszeit bei der inkongruenten Situation mit der neuronalen Übersetzung des Stimulus in die Antwort zu begründen ist. Dies ist mit einem zusätzlichen oder länger wirkenden kognitiven Prozess nach 300 ms der Wortdarbietung verbunden [92]. In einer EEG-Studie von Schack und Mitarbeitern [134] wurden diese Hinweise späterer kognitiver Verarbeitungsprozesse insbesondere während der inkongruenten Situation mittels zeitvarianter Kohärenzanalyse bestätigt.

Im Gegensatz zu diesem späten Zeitintervall existieren in einem frühen Zeitabschnitt 120–240 ms kaum Unterschiede zwischen beiden Situationen. Für beide Situationen sind die topographischen Netzwerke gerichteter Interaktionen ähnlich. Die Anzahl der Interaktionen ist vergleichbar, und die gerichteten Interaktionen sind über den gesamten Kortex verteilt.

Die Unterschiede zwischen den beiden Zeitintervallen sind ein Hinweis für die zeitliche Aufgabenverteilung von DLPFC und ACC, die in [112] gezeigt wurde. So realisiert der DLPFC in einem frühen Zeitintervall die Kontrolle der Aufmerksamkeit für beide Situationen. Dagegen ermöglicht der ACC in einem späteren Zeitintervall die Kontrolle der Aufmerksamkeit insbesondere für die inkongruente Situation [112].

Während des späten Zeitintervalls 480–716 ms sind die gerichteten Interaktionen innerhalb beider Kortexhemisphären von posterior nach anterior und zwischen den Hemisphären von links-posterior nach rechts-anterior gerichtet (vgl. Abbildung 7.3-B). Diese Interaktionen weisen auf die Einbeziehung der präfrontalen Areale für die selektive

Aufmerksamkeit während des Stroop-Testes hin. In Studien zur Untersuchung selektiver Aufmerksamkeit konnte festgestellt werden, dass der Stroop-Test sensitiv gegenüber Läsionen präfrontaler Kortexregionen ist [156]. Mittels PET- und fMRT-Untersuchungen konnte weiterhin gezeigt werden, dass während der inkongruenten Situation eine erhöhte Aktivierung in den frontalen Gehirnregionen um den ACC und den DLPFC vorliegt [123, 16, 149, 29, 28, 14, 112].

Es kann angenommen werden, dass die von den posterioren Arealen ausgehenden gerichteten Interaktionen mit der Aktivierung dieser Regionen während der inkongruenten Situation in Zusammenhang stehen [164, 16, 29, 13]. Ein solcher Zusammenhang könnte auch zu den in einer vorangegangenen Studie [134] beobachteten erhöhten Kohärenzwerten zwischen parietalen und frontalen Arealen bestehen.

8.2.2 Laser-evozierte Potentiale

Auswahl der Zeitintervalle: Der Vergleich der grand-mean-Verläufe der Laser-evozierten Hirnpotentiale (LEPs) mit denen vorangegangener Studien [24, 45, 59, 105, 114] ergab ähnliche Zeitverläufe mit charakteristischen positiven (P) und negativen (N) Potentialkomponenten. So entsprachen die maximalen Amplituden des mittleren LEPs bei Cz den in der Literatur bekannten N190- und P290-Komponenten. Eine maximale Amplitude bei Pz entsprach der charakteristischen P300 [66]. Die Auswertung der LEPs der vorliegenden Studie sowie früherer Ergebnisse intrakortikaler Ableitungen von LEPs [108, 109, 119, 120, 124, 157] bestätigten die Wahl der vier Zeitintervalle I_1 bis I_4 für die charakteristischen Potentialkomponenten: I_1 : 0–80 ms als vorkortikale Eventaktivierung (keine afferente Gehirnaktivität), I_2 : 170–200 ms als N2 (N190), I_3 : 260–320 ms als P2 (P290) und I_4 : 322–410 ms als P3 (P320).

Vergleich des bivariaten und multivariaten GCI-Ansatzes bezüglich der Untersuchung gerichteter Interaktionen innerhalb der selektierten Zeitintervalle: Bei der bivariaten und multivariaten GCI-Analyse sind einige Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede zwischen beiden GCI-Ansätzen festzustellen.

Ein wesentlicher Unterschied ist die geringere Anzahl von Interaktionen bei der multivariaten Analyse gegenüber der bivariaten für alle Zeitintervalle. Dieser Unterschied ergibt sich unter anderem aus dem Vorteil des multivariaten GCI gegenüber dem bivariaten GCI, dass indirekte Interaktionen nicht identifiziert werden. Ein anderer Grund kann in der Parameterschätzgüte für die zu Grunde liegenden zeitvarianten MVAR-Modelle liegen, wenn zu wenig Messwerte vorliegen. Beim multivariaten GCI ist das Verhältnis der Parameteranzahl zu den vorliegenden Messpunkten schlechter als beim bivariaten

GCI. Die Folge sind kleinere GCI-Werte, die unter Umständen zu keiner Ablehnung der Nullhypothese $H_0: GCI=0$ führen.

Bivariate und multivariate GCI-Analysen zeigen für die Zeitintervalle I_3 (P290) und I_4 (P320) gerichtete Interaktionen von den medialen zu den lateralen Elektroden. Diese Gemeinsamkeit spricht für intensive gerichtete Interaktionen zwischen den Arealen ACC, S2 und posteriorer Insula [108, 109]. Für den Schmerzverarbeitungsprozess lassen sich diese Interaktionen durch die Einbeziehung von Aufmerksamkeitsressourcen und/oder gefühlsbetonten Einflüssen interpretieren [35, 36, 27, 158]).

Für die Analyseintervalle I_1 , I_2 , I_3 und I_4 ergaben sich aus der bivariaten und multivariaten GCI-Analyse folgende Schlussfolgerungen und Erkenntnisse:

I_1 (vorkortikale Aktivität 0–80 ms nach Stimulus)

(a) Bivariater GCI:

Die Detektion wesentlicher Interaktionen zwischen den Elektroden über den rechten (kontralateralen) posterior parietalen Kortextbereich (z. B. P4, P6 und Cp4) weist darauf hin, dass die räumliche Aufmerksamkeit — repräsentiert in diesem posterior parietalen Kortextbereich [57] — bei der Vorbereitung der Schmerzverarbeitung/–stimulierung involviert ist.

(b) Multivariater GCI:

Bei der multivariaten GCI-Untersuchung wurden im Gegensatz zur bivariaten keine Interaktionen detektiert. Dieses Resultat lässt sich dadurch erklären, dass bei der bivariaten GCI-Analyse insbesondere indirekte Interaktionen nachgewiesen wurden. Ein anderer Grund kann in der eventuell schlechteren Parameterschätzung des multivariaten GCI liegen.

I_2 (N2 bzw. N190; 170–200 ms nach Stimulus)

(a) Bivariater GCI:

Interaktionen, die von den zentralen Elektroden (C2, C5, C6) in Richtung centro-parietaler Regionen ipsilateral zur Stimulusseite, aber auch in Richtung kontralateraler temporaler Areale (T8) gerichtet sind, deuten auf Aktivitäten der bilateralen S2-Areale und/oder posterioren Insulae hin. Bestärkt wird dieser Hinweis unter anderem durch die eigenen (vorläufigen) Dipolanalysen¹ der LEPs sowie durch Ergebnisse anderer Arbeiten [24, 96, 154]. Bei der Dipolanalyse der LEPs erscheint die Potentialkomponente N190 in den S2/Insula-Komponenten ipsilateral und kontralateral.

¹Die Dipolanalyse erfolgte vor der GCI-Analyse durch Mitarbeiter des Lehrstuhls für Biologische und Klinische Psychologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

(b) Multivariater GCI:

Es wurden gerichtete Interaktionen ausschließlich von der Elektrode Cp1 ausgehend in Richtung centroparietaler Areale der kontralateralen Hemisphäre detektiert. Die ausgehenden Interaktionen bei Cp1 weisen auf die frühe Aktivierung des ACC hin. Durch die Dipolanalyse konnte zwar eine frühe Aktivierung des ACC mit Maximum bei 180 ms nachgewiesen werden, jedoch haben hirnelektrische Messungen unterhalb der Hirnhaut an Patienten gezeigt, dass die negative Aktivierung im ACC zu einem späteren Zeitpunkt auftritt (211–242 ms [108]), d. h. nach der N190-Komponente.

 I_3 (P2 bzw. P290; 260–320 ms nach Stimulus)

(a) Bivariater GCI:

Als wesentliche GCI-Quellen (ausgehende Interaktionen) wurden die zentralen Elektroden (z. B. C2, Cz, Cpz) und als dazugehörige GCI-Senken (eingehende Interaktionen) die lateralen Elektroden beider Hemisphären (z. B. C5, C6, C3 und T8) lokalisiert. Dieses Interaktionsmuster spiegelt sowohl die Aktivität des ACC als auch die beider S2- und der Insula-Regionen wider. Im Gegensatz zu einer erwarteten gerichteten Interaktion Insula \Rightarrow ACC ist die umgekehrte Interaktionsrichtung ACC \Rightarrow Insula in jeder der beiden Hemisphären beobachtbar. Dieses Resultat zeigt, dass möglicherweise zusätzliche gerichtete Interaktionen vom ACC zu den posterioren Insula-Regionen während der Schmerzverarbeitung existieren. In bisherigen Studien wurden nur Interaktionen sowohl vom Thalamus und Hirnstamm zum ACC als auch von den Insulae zum ACC beschrieben [128, 129]. Unser Resultat, ACC \Rightarrow Insula, steht im Einklang mit Analysen hirnelektrischer Messungen unterhalb der Hirnhaut des parietalen Kortex im Bereich des S2-Areals und des ACC [108, 109]. Lenz und Mitarbeiter [108, 109] zeigten in ihren Arbeiten, dass die positive Potentialkomponente P290 innerhalb der Insula-Region etwas später als im ACC auftritt. Eine mögliche Interpretation dieser gerichteten Interaktion vom ACC zur posterioren Insula könnte die Einbeziehung von Aufmerksamkeitsprozessen und/oder affektiver Komponenten während des Schmerzverarbeitungsprozesses sein. Es ist bekannt, dass der ACC bei affektiven- bzw. Aufmerksamkeitsvorgängen beteiligt ist [27, 158]. Somit könnte diese Interaktion eine Voraussetzung für die in den Insulae ablaufenden Emotions- und Überwachungsprozessen sein [35, 36].

(b) Multivariater GCI:

Ähnlich wie beim Intervall I_2 wirkt die Elektrode Cp1 als bestimmende GCI-Quelle während der P290-Aktivierung. Zusätzlich zu Cp1 gehen von Cp5 einige Interaktionen aus. Die gerichteten Interaktionen führen zu den lateral gelegenen

Elektroden, wobei mehr Interaktionen zu den Elektroden der kontralateralen (rechten) Hemisphäre gehen. Die Interaktionen, die von Cp1 ausgehen, wurden für das I_2 -Intervall diskutiert und als Aktivierung des ACC interpretiert. Eine alternative Erklärung würde die Elektrode Cp1 dem S1-Areal zuordnen. S1 würde dann den Prozess in S2 und in der Insula der zum Stimulus kontralateralen Hemisphäre sowie des parietalen Kortex antreiben. Diese Areale fallen als bedeutende GCI-Senken auf.

- (c) Im Unterschied zum Zeitintervall I_2 zeigen die Ergebnisse der bivariaten und multivariaten GCI-Analyse ähnliche Interaktionsmuster. In beiden Untersuchungen sind Interaktionen von medialen zu lateralen Elektroden festgestellt worden. Eine mögliche Erklärung wäre ein Einfluss des ACC auf die posteriore Insula und die S2-Regionen und damit die Einbeziehung von Aufmerksamkeitsressourcen [57] und/oder komplexer somatosensorischer und affektiver Komponenten [2, 152, 33, 32, 36] während des Schmerzverarbeitungsprozesses.

I_4 (P3 bzw. P320; 322–410 ms nach Stimulus)

- (a) Bivariater GCI:

Während der Aktivierung dieses Intervalls zeigt sich eine signifikant höhere Anzahl von gerichteten Interaktionen gegenüber dem I_3 -Abschnitt. Die GCI-Quellen (C2, Cz) und GCI-Senken (C5, C6, T8) sind dabei im Vergleich zum Zeitintervall I_3 stabil geblieben. Deshalb können die Erklärungen von I_3 übernommen werden. So bestehen Hinweise über mögliche Interaktionen zwischen ACC, S2, den posterioren Insulae und dem posterior parietalen Kortex. Die mit diesen Interaktionen verbundenen Prozesse scheinen während des I_4 -Intervalls intensiver zu werden. So werden weitere kortikale Regionen in den Schmerzverarbeitungsprozess einbezogen. Die komplexe Interaktionsstruktur steht für eine intensive neuronale Reaktion auf den Schmerzstimulus.

- (b) Multivariater GCI:

Analog zur bivariaten GCI-Analyse ist ein dichtes Netzwerk von gerichteten Interaktionen beobachtbar. Neben der Elektrode Cpz können die Elektroden C1, C2 und Cp1 als GCI-Quellen gekennzeichnet werden. Dies könnte ein Hinweis für die Einbeziehung des posterior cingulären Kortex sein [24, 148]. Die GCI-Senken sind über den gesamten betrachteten Kortextbereich verteilt, wobei die parietotemporalen Elektroden beider Hemisphären mehr in Erscheinung treten. Dieses Interaktionsmuster steht in Übereinstimmung mit der bivariaten GCI-Analyse, wenn die Eigenschaft der multivariaten Granger Kausalität beachtet wird, dass indirekte Interaktionen nicht identifiziert werden.

8.2.3 BOLD–Antworten: self–paced finger tapping

Die GCI–Analyse der BOLD–Antworten auf finger tapping erfolgte auf der Basis einer in Voruntersuchungen ermittelten optimalen Schichtlage zur Erfassung der Areale preSMA, SMA, S1 und M1. Die Einschränkung auf eine Scanschicht ermöglichte eine TR–Zeit von 200 ms. Die Festlegung der Areale stand in Übereinstimmung mit EEG–, PET– und fMRT–Untersuchungen von Fingerbewegungen, in denen die Aktivierungen von preSMA, SMA, S1 sowie M1 untersucht wurden (vgl. z. B. [7, 121, 93, 159, 8]). Das Areal S1 blieb bei der GCI–Analyse unberücksichtigt, da nicht bei allen Versuchspersonen eine eindeutige Lokalisation von S1 möglich war. In Studien zur Untersuchung des motorischen Areals bei Bewegungen, z. B. der Zeigefinger, wurden schwerpunktmäßig M1 und insbesondere SMA untersucht. Dabei wurde die spezielle Rolle des anterioren SMA (preSMA) vor dem eigentlichen Fingertap (Triggerzeitpunkt) zur Planung der Bewegung hervorgehoben [104, 37, 39]. Das preSMA–Areal realisiert eine Voraktivierung, d. h. ein Bereitschaftspotential [145] bzw. ein Bereitschafts–BOLD [53, 38] vor der eigentlichen Ausführung.

In der Literatur finden sich Studien zum finger tapping, die die zeitliche Reihenfolge der Aktivierungen der Areale preSMA, SMA und M1 untersuchten. So wurde z. B. in [159] mittels Kreuzkorrelation mit Zeitverschiebungen zwischen BOLD–Antworten eine signifikante frühere Aktivierung des rostralen SMA vor M1 festgestellt. Diese frühere Aktivierung war bei spontaner bzw. selbst induzierter Fingerbewegung stärker als bei extern getriggelter. In [104] wurde eine frühe Aktivierung des anterioren SMA bzw. preSMA vor der eigentlichen Fingerbewegung beschrieben, die der Aktivierung des posterioren SMA und M1 vorausgeht. In unserer Studie konnte nur bei Versuchsperson #4 eine frühere Aktivierung (maximale BOLD) von SMA vor M1 festgestellt werden [85]. Bei allen anderen Versuchspersonen lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Aktivierungen vor.

Kasess et al. [99] untersuchten mittels Dynamic Causal Modelling (DCM) Forward–Feedback–Interaktionen. Als wesentliche Rückkopplung wurde $SMA \leftarrow M1$ gefunden. Auf Grund der Aktivierungsreihenfolge $preSMA \Rightarrow SMA \Rightarrow M1$ [104, 37, 39, 145, 159] sowie der in [99] ermittelten Rückkopplung $SMA \leftarrow M1$ kann die Kopplungshypothese $preSMA \Rightarrow SMA \Leftrightarrow M1$ aufgestellt werden.

Zeitvarianter GCI: Für die fünf Versuchspersonen ergeben sich dichte Netzwerke von gerichteten Interaktionen über die drei Zeitintervalle I_1 (–7 s bis –2 s), I_2 (–2 s bis 3 s) und I_3 (3 s bis 8 s). So ist bei den Versuchspersonen #1, #2 und #4 in den Zeitintervallen der wesentlichen BOLD–Antwort I_2 und I_3 eine vollständige Kopplung zwischen den untersuchten Arealen ermittelt worden.

Im Gegensatz zu den in der Literatur bekannten gerichteten Interaktionen $preSMA \Rightarrow SMA \Leftrightarrow M1$ sind die Beziehungen $preSMA \Rightarrow M1$ und/oder $M1 \Rightarrow preSMA$ insofern uner-

wartet, dass ein indirekter Einfluss über SMA ausgeschlossen werden kann, da SMA im trivariaten Modell der GCI-Analyse berücksichtigt wurde. Die teilweise ermittelte Rückkopplung $SMA \Rightarrow preSMA$ konnte in bisherigen Studien ebenfalls noch nicht nachgewiesen werden. Zur Aufklärung dieser Interaktionen müssen weitere Studien durchgeführt werden.

Darüber hinaus existieren Unterschiede zwischen den Versuchspersonen, wobei die Versuchspersonen #1 und #2 und teilweise #4 vergleichbare Resultate aufweisen. Dagegen zeigen die Versuchspersonen #3 und #5 ein individuelles Interaktionsmuster.

Sind für die Versuchspersonen #1 und #2 die detektierten gerichteten Interaktionen $preSMA \Rightarrow SMA$ und $SMA \Rightarrow M1$ in den drei Zeitintervallen I_1 , I_2 und I_3 stabil und der GCI-Verlauf in seiner Dynamik vergleichbar, so liegen nur noch bei #4 diese beiden Interaktionen simultan vor.

Für die Versuchspersonen #1 und #2 ist ein GCI-Anstieg für die gerichtete Interaktion $preSMA \Rightarrow SMA$ ca. 4 s vor dem Triggerzeitpunkt erkennbar. Dieser GCI-Anstieg vor dem Triggerzeitpunkt unterstützt die Annahme, dass $preSMA$ als Interaktionsquelle zur Planung der Fingerbewegung dient [145, 53, 38]. Im Gegensatz dazu steigt die GCI-Amplitude für $M1 \Rightarrow SMA$ ab ca. 1 s nach dem Triggerzeitpunkt stark an. Diese verzögerte GCI-Änderung für $M1 \Rightarrow SMA$ stützt die in [99] nachgewiesene Rückkopplung von $M1$ nach SMA .

Die Unterschiede zwischen den Versuchspersonen sind durch individuelle Unterschiede in den Strategien und Handlungsweisen erklärbar, mit denen die Aufgabe gelöst wird. So können Versuchspersonen z. B. situations- oder handlungsgetrieben oder vorsichtig oder kraftvoll agieren [20, 97]. Es ist zu erwarten, dass außer SMA , $preSMA$ und $M1$ weitere Areale in den Verarbeitungsprozess involviert sind, die weniger mit der unmittelbaren Bewegung des Fingers in Verbindung stehen, sondern z. B. mit der individuellen Aufmerksamkeit, Kontrolle und Entscheidung des Zeitpunktes und der Art und Weise der Ausführung des Fingertaps. Einen Hinweis für die beschriebenen individuellen bzw. gruppenspezifischen Unterschiede gibt das Antwortverhalten der einzelnen Versuchspersonen. So unterscheidet sich insbesondere Versuchsperson #4 von den anderen durch Verzögern und Vorverlegen (schnelles Reagieren) ihrer Antworten. Im Gegensatz dazu antworteten die Versuchspersonen #3 und #5 extrem gleichmäßig bzw. periodisch. Die Versuchspersonen #1 und #2 antworteten wiederum ähnlich, d. h. weniger periodisch als #3 und #5 und ohne auffallende Änderungen ihrer Tapcharakteristik.

Zustandsabhängiger GCI: Die Ergebnisse der zustandsabhängigen GCI-Analyse sollen anhand der Untersuchungsintervalllänge N_{BOLD} diskutiert werden (siehe Abschnitt 6.3). Diese Intervalllänge entspricht einer Beobachtungszeit von 2 Sekunden vor bis

13 Sekunden nach dem Triggerzeitpunkt und entspricht der durchschnittlichen BOLD-Antwortzeit.

Analog zur zeitvarianten GCI-Analyse lassen sich bei der zustandsabhängigen Analyse Unterschiede zwischen den Versuchspersonen feststellen. Sie sind mit den individuellen Unterschieden der Aufgabenbewältigung und dem damit verbundenen kognitiven Prozess erklärbar.

Von allen detektierten gerichteten Interaktionen lassen sich alle Beziehungen bis auf $SMA \Rightarrow preSMA$ für die Versuchspersonen #3 und #4 sowie $preSMA \Rightarrow M1$ für #1, #3 und #5 in die Kopplungshypothese $preSMA \Rightarrow SMA \Leftrightarrow M1$ einordnen.

Für die Versuchspersonen #1, #2 und #3 wird die gerichtete Interaktion $preSMA \Rightarrow SMA$ durch den zustandsabhängigen GCI detektiert. Diese Detektion bestätigt die starke Beteiligung des $preSMA$ -Areals bei der Planung von Fingerbewegungen [145, 53, 38]. Für Versuchsperson #3 wurde eine eventuell dazugehörige Rückkopplung $SMA \Rightarrow preSMA$ nachgewiesen. Methodisch ist diese ermittelte Interaktion interessant, da die Zusammenfassung der GCI-Werte dieser Interaktion über alle Regime mittels gewichteter Summenbildung Signifikanz zeigte, jedoch in keinem der 8 Regime p -Werte kleiner als 0.1 vorlagen. Das gleiche gilt für wenige andere gerichtete Interaktionen, wie z. B. $SMA \Rightarrow preSMA$ für #4.

Die optimale Schwellenbestimmung hat für den dreidimensionalen Prozess jeder Versuchsperson das Regime R_8 mit der größten Verweildauer induziert. In R_8 ist der Hauptteil der positiven BOLD-Signale aller Prozesskomponenten bzw. untersuchten Areale repräsentiert, da die jeweilig selektierten Schwellen für die Partitionierung unterhalb der Nulllinie (negativ) liegen. Jedoch hat es im Regime R_8 für alle Versuchspersonen kaum GCI-Werte gegeben, die eine gerichtete Interaktion detektierten, die der Kopplung $preSMA \Rightarrow SMA \Leftrightarrow M1$ entsprachen. Inwieweit die Wahl einer festen Schwelle für alle drei Komponenten pro Versuchsperson sinnvoll war, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden. Die Aufteilung der BOLD-Signale in inhaltliche Zustände würde eine Interpretation der einzelnen Regime verbessern. Die Schätzung der GCI-Werte wäre dann jedoch unter Umständen problematisch, wenn die Verweilzeiten des Prozesses in den einzelnen Regimen zu kurz würde.

Zeitvarianter versus zustandsabhängiger GCI: Der zustandsabhängige GCI-Ansatz und die zeitvariante GCI-Methode führen teilweise zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen sind durch die Unterschiede bei der GCI-Ansätze zu erklären. Trotz der methodisch bedingten Unterschiede zwischen beiden Ansätzen existieren Gemeinsamkeiten bei den Ergebnissen. So detektieren beide GCI-Ansätze bei den Versuchspersonen #1 und #2 die bedeutende Interaktion

preSMA \Rightarrow SMA.

Für beide GCI-Ansätze lässt sich zusammenfassen, dass nicht alle identifizierten Interaktionen der Kopplungshypothese preSMA \Rightarrow SMA \Leftrightarrow M1 entsprechen. Dies kann folgende Ursachen haben:

- Die aufgrund von Literaturergebnissen zu erwartenden Interaktionen beruhen auf der Aktivierungsreihenfolge preSMA \Rightarrow SMA \Rightarrow M1. Eine aufeinander folgende Aktivierung von Arealen muss nicht notwendigerweise mit gerichteten Interaktionen zwischen den Arealen verbunden sein.
- Das motorische Forward-Feedback-System wird entscheidend durch die Basalganglien bestimmt [97, 44]. Da die Basalganglien die motorischen Areale miteinander verbinden, sind Interaktionen zwischen allen beteiligten motorischen Regionen zu erwarten. Dies würde für vollständig gekoppelte Netzwerke sprechen.
- Latenzeffekte, d. h. unterschiedliche Verzögerungen zwischen den einzelnen Antworten verschiedener Areale, können zu einer Richtungsumkehr von Interaktionen führen (siehe Abschnitt 8.1).
- Mittels Simulationen konnte gezeigt werden, dass durch Überlagerungen simulierter BOLD-Prozesse mit Messrauschen gerichtete Interaktionen durch die zeitvariante und zustandsabhängige GCI-Analyse teilweise fehlerhaft detektiert werden (siehe Abschnitt 8.1.2).

Nicht ermittelte Interaktionen können in dem schlechten Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) ihre Ursachen haben.

8.3 Ausblick

Die Entwicklung, Testung und Anwendung des GCI-Ansatzes zur Untersuchung gerichteter Interaktionen zwischen Komponenten mehrdimensionaler biomedizinischer Signale führte zu neuen methodologischen und neurowissenschaftlichen Erkenntnissen.

Die Methodenevaluierung im Sinne der Anwendbarkeit des Vorhersagbarkeitsprinzips nach Granger erfolgte mittels EEG-, fMRT- sowie Simulationsdaten. Die verwendeten Signale wiesen extreme Eigenschaften hinsichtlich Dynamik, Kopplung und Nicht-Stationarität auf.

Aus den umfangreichen methodischen und neurowissenschaftlichen Ergebnissen und der kritischen Diskussion lassen sich Tendenzen für die Weiterentwicklung der Methoden und für die Erweiterung des Einsatzes ableiten. Diese sollen nachfolgend skizziert werden.

Einsatzmöglichkeiten der Methoden

- *Simultane EEG- und fMRT-Messung:*

Um die Ergebnisse der GCI-Analysen der fMRT- bzw. EEG-Daten verifizieren zu können, wäre eine simultane Durchführung von EEG- und fMRT-Registrierungen sinnvoll. Die Vorteile beider Messmethoden, die hervorragende Zeitauflösung des EEGs und die sehr gute räumliche Auflösung des fMRTs, ließen sich verbinden. Es wären korrelative Untersuchungen zwischen EEG-Eigenschaften und Eigenschaften der BOLD-Signale möglich.

- *Nutzung von Dipolanalysemethoden:*

Mit einer Dipol-Quellen-Analyse bzw. mittels Stromdichte-Rekonstruktionen lassen sich die möglichen zerebralen Dipole der registrierten EEG-Aktivität lokalisieren. So wäre eine weiterführende GCI-Analyse mit den durch die Dipolanalyse gewonnenen Daten aus unserer LEP-Studie sinnvoll. Die Anwendung der zeitvarianten PDC-Methode auf Quellenaktivität wurde zusammen mit der Gruppe von Professor F. Babiloni (Rom) vorgenommen [6].

- *Brain-Computer-Interface (BCI):*

BCI ist eine spezielle Mensch-Maschine-Schnittstelle, die eine Verbindung zwischen dem Gehirn und einem Computer ermöglicht. Dabei werden elektrische Aktivitäten registriert, die registrierten Signale mit Hilfe von Rechnern analysiert und anschließend in Steuersignale umgewandelt. Mit Hilfe von zeitvarianten Methoden zur Umsetzung der Granger-Kausalität könnten zusätzlich zu den verwendeten EEG-Parametern auch Informationen über (gerichtete) Interaktionen genutzt werden.

- *Evaluierung der GCI-Methode bzw. aller Granger-Kausalitäts-Varianten bei der Untersuchung von BOLD-Signalen:*

Im Abschnitt 8.1.2 wurden Probleme bei der GCI-Untersuchung der hämodynamischen Antworten im fMRT kritisch diskutiert. Es besteht weiterhin Untersuchungsbedarf. So müssen z. B. die Auswirkungen dynamischer Latenzunterschiede zwischen den Messungen oder die Tiefpasscharakteristik der hämodynamischen Faltung auf die Granger-Kausalitäts-Analyse berücksichtigt werden. Weiterhin müssen die Anwendungsmöglichkeiten bzw. -einschränkungen der Granger-Kausalitätsmethodik auf BOLD-Signale analysiert werden.

Weiterentwicklung der Methoden

Für die Weiterentwicklung der Methoden können folgende Richtungen vorgeschlagen werden:

- *Optimierung der Regimeselektion des zustandsabhängigen GCI:*

Die in dieser Arbeit verwendete SETAR-Modellierung verwendete eine vorher festgelegte Anzahl von Regimen mit gleicher Partitionierung in jeder Dimension. Diese Vorgehensweise muss durch geeignete Algorithmen ersetzt werden, die die optimale Regimeanzahl, deren Lage sowie den Verzögerungsparameter simultan bestimmen.

- *Umsetzung des multiplen GCI-Ansatzes:*

Ein multipler GCI sollte realisiert werden, um gerichtete Interaktionsuntersuchungen zwischen Verbünden von mehreren Komponenten eines hochdimensionalen Signals zu erlauben.

- *Multivariater Kalman-Filter:*

Der Einsatz von alternativen MVAR-Schätzmethoden für den RLS-Algorithmus würde eine Validierung der zeitvarianten GCI-Ergebnisse ermöglichen. Hierfür kommen z. B. multivariate Kalman-Algorithmen in Frage.

- *Bestimmung von Adaptionkonstante und AR-Ordnung:*

Im Abschnitt 4.1.4 wurden Hinweise zur optimalen Bestimmung der AR-Ordnung p und der Adaptionkonstante c für die zeitvariante GCI-Methode bzw. MVAR-Modellierung gegeben. Eine automatische Bestimmung dieser Parameter wäre ein wichtiger Schritt für eine „Blackbox“-GCI-Analyse mit dem Signal als Input und der GCI-Berechnung als Output.

Die Anwendung des AIC-Kriteriums ist das am häufigsten angewandte Kriterium, jedoch sind die Ergebnisse für die zeitvariante MVAR-Modellierung in der Regel nicht zufriedenstellend. Ein Abgleich des AR-Leistungsspektrums mit dem Leistungsspektrum des Signals ist notwendig [137]. Dieses erfordert eine zusätzliche visuelle Analyse.

Für eine simultane Optimierung von p und c bedarf es alternativer Strategien. Dafür könnten Methoden der Mustererkennung und Künstlichen Intelligenz (Expertensysteme) hilfreich sein.

Literaturverzeichnis

- [1] AKAIKE, H. : New Look at Statistical-Model Identification. In: *IEEE Transactions on Automatic Control* AC19 (1974), Nr. 6, S. 716–723
- [2] APKARIAN, A. V. ; BUSHNELL, M. C. ; TREEDE, R. D. ; ZUBIETA, J. K.: Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. In: *European Journal of Pain* 9 (2005), Nr. 4, S. 463–484
- [3] ARNOLD, M. ; GÜNTHER, R. : Adaptive parameter estimation in self-exciting threshold autoregressive models. In: *Communications in Statistics - Simulation and Computation* 27 (1998), Nr. 4, S. 921–936
- [4] ARNOLD, M. ; GÜNTHER, R. : Adaptive parameter estimation in multivariate self-exciting threshold autoregressive models. In: *Communications in Statistics - Simulation and Computation* 30 (2001), Nr. 2, S. 257–275
- [5] ARNOLD, M. ; MILTNER, W. H. R. ; WITTE, H. ; BAUER, R. ; BRAUN, C. : Adaptive AR modeling of nonstationary time series by means of Kalman filtering. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 45 (1998), Nr. 5, S. 553–562
- [6] ASTOLFI, L. ; CINCOTTI, F. ; MATTIA, D. ; FALLANI, F. D. V. ; TOCCI, A. ; COLOSIMO, A. ; SALINARI, S. ; MARCIANI, M. G. ; HESSE, W. ; WITTE, H. ; URSINO, M. ; ZAVAGLIA, M. ; BABILONI, F. : Tracking the time-varying cortical connectivity patterns by adaptive multivariate estimators. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 55 (2008), Nr. 3, S. 902–913
- [7] BABILONI, C. ; CARDUCCI, F. ; CINCOTTI, F. ; ROSSINI, P. M. ; NEUPER, C. ; PFURTSCHELLER, G. ; BABILONI, F. : Human movement-related potentials vs desynchronization of EEG alpha rhythm: A high-resolution EEG study. In: *Neuroimage* 10 (1999), Nr. 6, S. 658–665
- [8] BABILONI, C. ; CARDUCCI, F. ; DEL GRATTA, C. ; DEMARTIN, M. ; ROMANI, G. L. ; BABILONI, F. ; ROSSINI, P. M.: Hemispherical asymmetry in human SMA during voluntary simple unilateral movements. An fMRI study. In: *Cortex* 39 (2003), Nr. 2, S. 293–305

- [9] BACCALA, L. A. ; SAMESHIMA, K. : Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. In: *Biological Cybernetics* 84 (2001), Nr. 6, S. 463–474
- [10] BACCALA, L. A. ; SAMESHIMA, K. ; BALLESTER, G. ; DO VALLE, A. C. ; TIMO-IARIA, C. : Studying the interaction between brain structures via directed coherence and Granger causality. In: *Applied Signal Processing* 5 (1998), S. 40–48
- [11] BACKHAUS, K. ; ERICHSON, B. ; PLINKE, W. ; WEIBER, R. : *Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung*. 11. Berlin Heidelberg New York : Springer, 2006 (Springer-Lehrbuch). – ISBN 3540278702
- [12] BANDETTINI, P. A. ; WONG, E. C. ; HINKS, R. S. ; TIKOFSKY, R. S. ; HYDE, J. S.: Time Course Epi of Human Brain-Function during Task Activation. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 25 (1992), Nr. 2, S. 390–397
- [13] BANICH, M. T. ; MILHAM, M. P. ; ATCHLEY, R. ; COHEN, N. J. ; WEBB, A. ; WSZALEK, T. ; KRAMER, A. F. ; LIANG, Z. P. ; WRIGHT, A. ; SHENKER, J. ; MAGIN, R. : fMRI studies of stroop tasks reveal unique roles of anterior and posterior brain systems in attentional selection. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 12 (2000), Nr. 6, S. 988–1000
- [14] BANICH, M. T. ; MILHAM, M. P. ; ATCHLEY, R. A. ; COHEN, N. J. ; WEBB, A. ; WSZALEK, T. ; KRAMER, A. F. ; LIANG, Z. P. ; BARAD, V. ; GULLETT, D. ; SHAH, C. ; BROWN, C. : Prefrontal regions play a predominant role in imposing an attentional 'set': evidence from fMRI. In: *Cognitive Brain Research* 10 (2000), Nr. 1-2, S. 1–9
- [15] BARESOVA, E. ; GRIESZBACH, G. ; SCHACK, B. ; VILSER, W. ; BRAUERBURCHARDT, C. ; SENFF, I. : Filtering properties of an adaptive trend operator and the application for determining the arterial blood velocity in retinal vessels. In: *Medical Progress through Technology* 21 (1995), Nr. 3, S. 123–134
- [16] BENCH, C. J. ; FRITH, C. D. ; GRASBY, P. M. ; FRISTON, K. J. ; PAULESU, E. ; FRACKOWIAK, R. S. J. ; DOLAN, R. J.: Investigations of the Functional-Anatomy of Attention Using the Stroop Test. In: *Neuropsychologia* 31 (1993), Nr. 9, S. 907–922
- [17] BERNASCONI, C. ; KÖNIG, P. : On the directionality of cortical interactions studied by structural analysis of electrophysiological recordings. In: *Biological Cybernetics* 81 (1999), S. 199–210
- [18] BERNASCONI, C. ; STEIN, A. v. ; CHIANG, C. ; KÖNIG, P. : Bi-directional interactions between visual areas in the awake behaving cat. In: *NeuroReport* 11 (2000), S. 1–40
- [19] BILLINGS, S. A. ; VOON, W. S. F.: Correlation Based Model Validity Tests for Nonlinear Models. In: *International Journal of Control* 44 (1986), Nr. 1, S. 235–244

- [20] BIRBAUMER, N. ; SCHMIDT, R. F.: *Biologische Psychologie*. 6. Berlin : Springer-Verlag, 2006. – ISBN 978-3-540-25460-7
- [21] BLAMIRE, A. M. ; OGAWA, S. ; UGURBIL, K. ; ROTHMAN, D. ; MCCARTHY, G. ; ELLERMANN, J. M. ; HYDER, F. ; RATTNER, Z. ; SHULMAN, R. G.: Dynamic Mapping of the Human Visual-Cortex by High-Speed Magnetic-Resonance-Imaging. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89 (1992), Nr. 22, S. 11069–11073
- [22] BOSCH, K. : *Elementare Einführung in die Wahrscheinlichkeitsrechnung*. Vieweg, 1976. – ISBN 3-499-27025-0
- [23] BRILLINGER, D. : Remarks concerning graphical models for time series and point processes. In: *Revista de Econometria* 16 (1996), S. 1–23
- [24] BROMM, B. ; CHEN, A. C. N.: Brain electrical source analysis of laser evoked potentials in response to painful trigeminal nerve stimulation. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 95 (1995), Nr. 1, S. 14–26
- [25] BUXTON, R. B. ; FRANK, L. R.: A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. In: *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 17 (1997), Nr. 1, S. 64–72
- [26] BUXTON, R. B. ; ULUDAG, K. ; DUBOWITZ, D. J. ; LIU, T. T.: Modeling the hemodynamic response to brain activation. In: *Neuroimage* 23 (2004), S. 220–233
- [27] BÜCHEL, C. ; BORNHOVD, K. ; QUANTE, M. ; GLAUCHE, V. ; BROMM, B. ; WEILLER, C. : Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: A parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. In: *Journal of Neuroscience* 22 (2002), Nr. 3, S. 970–976
- [28] CARTER, C. S. ; MACDONALD, A. M. ; BOTVINICK, M. ; ROSS, L. L. ; STENGER, V. A. ; NOLL, D. ; COHEN, J. D.: Parsing executive processes: Strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (2000), Nr. 4, S. 1944–1948
- [29] CARTER, C. S. ; MINTUN, M. ; COHEN, J. D.: Interference and facilitation effects during selective attention: An H215O PET Study of Stroop task performance. In: *NeuroImage* 2 (1995), S. 264–272
- [30] CHATFIELD, C. : *Digitale Signalverarbeitung*. 1. Leipzig : BSG B. G. Teubner Verlagsgesellschaft, 1982

- [31] CHEN, H. F. ; GUO, L. : *Identification and Stochastic Adaptive Control*. Boston : Birkhäuser, 1998
- [32] CRAIG, A. D.: Interoception: the sense of the physiological condition of the body. In: *Current Opinion in Neurobiology* 13 (2003), Nr. 4, S. 500–505
- [33] CRAIG, A. D.: A new view of pain as a homeostatic emotion. In: *Trends in Neurosciences* 26 (2003), Nr. 6, S. 303–307
- [34] CRAIG, A. D.: Pain mechanisms: Labeled lines versus convergence in central processing. In: *Annual Review of Neuroscience* 26 (2003), S. 1–30
- [35] CRAIG, A. D.: Human feelings: why are some more aware than others? In: *Trends in Cognitive Sciences* 8 (2004), Nr. 6, S. 239–241
- [36] CRAIG, A. D.: Forebrain emotional asymmetry: a neuroanatomical basis? In: *Trends in Cognitive Sciences* 9 (2005), Nr. 12, S. 566–571
- [37] CUNNINGTON, R. ; WINDISCHBERGER, C. ; DEECKE, L. ; MOSER, E. : The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: A study of event-related fMRI. In: *Neuroimage* 15 (2002), Nr. 2, S. 373–385
- [38] CUNNINGTON, R. ; WINDISCHBERGER, C. ; DEECKE, L. ; MOSER, E. : The preparation and readiness for voluntary movement: a high-field event-related fMRI study of the Bereitschafts-BOLD response. In: *Neuroimage* 20 (2003), Nr. 1, S. 404–412
- [39] CUNNINGTON, R. ; WINDISCHBERGER, C. ; ROBINSON, S. ; MOSER, E. : The selection of intended actions and the observation of others' actions: A time-resolved fMRI study. In: *Neuroimage* 29 (2006), Nr. 4, S. 1294–1302
- [40] DAHLHAUS, R. : Graphical interaction models for multivariate time series. In: *Preprint* (1996)
- [41] DAHLHAUS, R. : Graphical interaction models for multivariate time series. In: *Metrika* 51 (2000), S. 157–172
- [42] DAHLHAUS, R. ; EICHLER, M. : Causality and graphical models for multivariate time series and point processes. In: *Proceedings of the 2nd European Medical and Biological Engineering Conference, Vienna, Part 2* (2002), S. 1430–1431
- [43] DANILOV, D. ; MAGNUS, J. R.: *Forecast accuracy after pretesting with an application to the stock market*. 2002
- [44] DECETY, J. : The neurophysiological basis of motor imagery. In: *Behavioural Brain Research* 77 (1996), Nr. 1-2, S. 45–52

- [45] DILLMANN, J. ; MILTNER, W. H. R. ; WEISS, T. : The influence of semantic priming on event-related potentials to painful laser-heat stimuli in humans. In: *Neuroscience Letters* 284 (2000), Nr. 1-2, S. 53–56
- [46] DING, M. Z. ; BRESSLER, S. L. ; YANG, W. M. ; LIANG, H. L.: Short-window spectral analysis of cortical event-related potentials by adaptive multivariate autoregressive modeling: data preprocessing, model validation, and variability assessment. In: *Biological Cybernetics* 83 (2000), Nr. 1, S. 35–45
- [47] EFRON, B. ; TIBSHIRANI, R. J.: *An Introduction to the Bootstrap*. Chapman & Hall/CRC, 1994. – ISBN 0412042312
- [48] EICHLER, M. : *Graphical Models in Time Series Analysis*, Universität Heidelberg, Dissertation, 1999
- [49] EICHLER, M. : A graphical approach for evaluating effective connectivity in neural systems. In: *Philosophical transactions-Royal Society of London. Biological sciences* 360 (2005), May, Nr. 1457, S. 953–967. – ISSN 0962–8436
- [50] EICHLER, M. : Graphical modelling of dynamic relationships in multivariate time series. In: WINTERHALDER, M. (Hrsg.) ; SCHELTER, B. (Hrsg.) ; TIMMER, J. (Hrsg.): *Handbook of Time Series Analysis*. Berlin : Wiley-VCH, 2006, S. 335–372
- [51] EICHLER, M. : On the evaluation of information flow in multivariate systems by the directed transfer function. In: *Biological Cybernetics* 94 (2006), S. 469–482
- [52] EICHLER, M. : Granger causality and path diagrams for multivariate time series. In: *Journal of Econometrics* 127 (2007), April, Nr. 2, S. 334–353
- [53] ERDLER, M. ; BEISTEINER, R. ; MAYER, D. ; KAINDL, T. ; EDWARD, V. ; WINDISCHBERGER, C. ; LINDINGER, G. ; DEECKE, L. : Supplementary motor area activation preceding voluntary movement is detectable with a whole-scalp magnetoencephalography system. In: *Neuroimage* 11 (2000), Nr. 6 Pt 1, S. 697–707
- [54] ESPOSITO, F. ; SEIFRITZ, E. ; FORMISANO, E. ; MORRONE, R. ; SCARABINO, T. ; TEDESCHI, G. ; CIRILLO, S. ; GOEBEL, R. ; DI SALLE, F. : Real-time independent component analysis of fMRI time-series. In: *Neuroimage* 20 (2003), Nr. 4, S. 2209–2224
- [55] FLORENS, J. P. ; MOUCHART, M. : A note on noncausality. In: *Econometrica* 50 (1982), S. 583–591
- [56] FLORENS, J. P. ; MOUCHART, M. : A linear theory for noncausality. In: *Econometrica* 53 (1985), S. 999–1015
- [57] FORSS, N. ; RAIJ, T. T. ; SEPPA, M. ; HARI, R. : Common cortical network for first and second pain. In: *Neuroimage* 24 (2005), Nr. 1, S. 132–142

- [58] FRAHM, J. ; BRUHN, H. ; MERBOLDT, K. D. ; HANICKE, W. : Dynamic Mr Imaging of Human Brain Oxygenation during Rest and Photic-Stimulation. In: *Jmri-Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2 (1992), Nr. 5, S. 501–505
- [59] FRIEDERICH, M. ; TRIPPE, R. H. ; OZCAN, M. ; WEISS, T. ; HECHT, H. ; MILTNER, W. H. R.: Laser-evoked potentials to noxious stimulation during hypnotic analgesia and distraction of attention suggest different brain mechanisms of pain control. In: *Psychophysiology* 38 (2001), Nr. 5, S. 768–776
- [60] FRISTON, K. ; HARRISON, L. ; PENNY, W. D.: Dynamic causal modelling. In: *Neuroimage* 19 (2003), Nr. 4, S. 1273–1302
- [61] FRISTON, K. J. ; MECHELLI, A. ; TURNER, R. ; PRICE, C. J.: Nonlinear responses in fMRI: The balloon model, volterra kernels, and other hemodynamics. In: *Neuroimage* 12 (2000), Nr. 4, S. 466–477
- [62] FROT, M. ; MAUGUIERE, F. : Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. In: *Brain* 126 (2003), S. 438–450. – Part 2
- [63] FUKUNAGA, K. : *Introduction to statistical pattern recognition (2nd ed.)*. San Diego, CA, USA : Academic Press Professional, Inc., 1990. – ISBN 0–12–269851–7
- [64] GALICKI, M. ; LEISTRITZ, L. ; WITTE, H. : Learning continuous trajectories in recurrent neural networks with time-dependent weights. In: *IEEE Transactions on Neural Networks* 10 (1999), S. 741–756
- [65] GALICKI, M. ; LEISTRITZ, L. ; ZWICK, E. B. ; WITTE, H. : Improving generalization capabilities of dynamic neural networks. In: *Neural Computation* 16 (2004), Nr. 6, S. 1253–1282
- [66] GARCIA-LARREA, L. ; PEYRON, R. ; LAURENT, B. ; MAUGUIERE, F. : Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception. In: *Neuroreport* 8 (1997), Nr. 17, S. 3785–3789
- [67] GEWEKE, J. : Measurement of Linear-Dependence and Feedback between Multiple Time-Series. In: *Journal of the American Statistical Association* 77 (1982), Nr. 378, S. 304–313
- [68] GEWEKE, J. F.: Measures of Conditional Linear-Dependence and Feedback between Time-Series. In: *Journal of the American Statistical Association* 79 (1984), Nr. 388, S. 907–915
- [69] GINTER, J. ; BLINOWSKA, K. J. ; KAMINSKI, M. ; DURKA, P. J.: Phase and amplitude analysis in time-frequency space - application to voluntary finger movement. In: *Journal of Neuroscience Methods* 110 (2001), Nr. 1-2, S. 113–124

- [70] GOEBEL, R. ; ROEBROECK, A. ; KIM, D. S. ; FORMISANO, E. : Investigating directed cortical interactions in time-resolved fMRI data using vector autoregressive modeling and Granger causality mapping. In: *Magnetic Resonance Imaging* 21 (2003), Nr. 10, S. 1251–1261
- [71] GOLDMAN, R. I. ; STERN, J. M. ; ENGEL, J. ; COHEN, M. S.: Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. In: *Neuroreport* 13 (2002), Nr. 18, S. 2487–2492
- [72] GRANGER, C. W. J.: Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. In: *Econometrica* 37 (1969), S. 424–438
- [73] GRANGER, C. W. J.: Testing for Causality - a Personal Viewpoint. In: *Journal of Economic Dynamics & Control* 2 (1980), Nr. 4, S. 329–352
- [74] GRANGER, C. W. J.: Some Recent Developments in a Concept of Causality. In: *Journal of Econometrics* 39 (1988), Nr. 1-2, S. 199–211
- [75] GRATTON, G. ; COLES, M. G. H. ; DONCHIN, E. : A new method for off-line removal of ocular artifact. In: *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 55 (1983), Nr. 4, S. 468–484
- [76] GRIESZBACH, G. : *Computerorientierte Meßstochastik in der Technischen Diagnose und Signalmapping*, Friedrich-Schiller-Universität, Habilitationsschrift, 1990
- [77] GRIESZBACH, G. ; SCHACK, B. : Adaptive Quantile Estimation and Its Application in Analysis of Biological Signals. In: *Biometrical Journal* 35 (1993), Nr. 2, S. 165–179
- [78] GRIESZBACH, G. ; SCHACK, B. ; PUTSCHE, P. ; BARESHOVA, E. ; BOLTEN, J. : Dynamic Description of Stochastic Signal by Adaptive Momentary Power and Momentary Frequency Estimation and Its Application in Analysis of Biological Signals. In: *Medical & Biological Engineering & Computing* 32 (1994), Nr. 6, S. 632–637
- [79] GUO, S. ; SETH, A. K. ; KENDRICK, K. M. ; ZHOU, C. ; FENG, J. : Partial Granger causality - Eliminating exogenous inputs and latent variables. In: *Journal of Neuroscience Methods* 172 (2008), Nr. 1, S. 79–93
- [80] HANNAN, E. J. ; KAVALIERIS, L. : Multivariate Linear Time-Series Models. In: *Advances in Applied Probability* 16 (1984), Nr. 3, S. 492–561
- [81] HARRISON, L. ; PENNY, W. D. ; FRISTON, K. : Multivariate autoregressive modeling of fMRI time series. In: *Neuroimage* 19 (2003), Nr. 4, S. 1477–1491
- [82] HAYKIN, S. : *Adaptive filter theory*. 4. Upper Saddle River, NJ : Prentice Hall, 2002. – ISBN 0–13–090126–1

- [83] HEMMELMANN, C. ; HORN, M. ; REITERER, S. ; SCHACK, B. ; SÜSSE, T. ; WEISS, S. : Multivariate tests for the evaluation of high-dimensional EEG data. In: *Journal of Neuroscience Methods* 139 (2004), Nr. 1, S. 111–120
- [84] HEMMELMANN, C. ; HORN, M. ; SÜSSE, T. ; VOLLANDT, R. ; WEISS, S. : New concepts of multiple tests and their use for evaluating high-dimensional EEG data. In: *Journal of Neuroscience Methods* 142 (2005), Nr. 2, S. 209–217
- [85] HEMMELMANN, D. ; UNGUREANU, M. ; HESSE, W. ; LEISTRITZ, L. ; WÜSTENBERG, T. ; REICHENBACH, J. R. ; WITTE, O. W. ; WITTE, H. : Modelling and analysis of time-variant directed interrelations between brain regions based on BOLD-signals. In: *NeuroImage* (2008). – submitted
- [86] HESSE, W. ; MÖLLER, E. ; ARNOLD, M. ; SCHACK, B. : The use of time-variant EEG Granger causality for inspecting directed interdependencies of neural assemblies. In: *Journal of Neuroscience Methods* 124 (2003), Nr. 1, S. 27–44
- [87] HESSE, W. ; MÖLLER, E. ; ARNOLD, M. ; WITTE, H. ; SCHACK, B. : [Brief causal relations in EEG based on adaptive Granger causality]. In: *Biomedizinische Technik* 47 Ergänzungsband 1, Teil 2 (2002), S. 510–513
- [88] HINRICHS, H. ; HEINZE, H. J. ; SCHOENFELD, M. A.: Causal visual interactions as revealed by an information theoretic measure and fMRI. In: *Neuroimage* 31 (2006), Nr. 3, S. 1051–1060
- [89] HLAVACKOVA-SCHINDLER, K. ; PALUS, M. ; VEJMEKKA, M. ; BHATTACHARYA, J. : Causality detection based on information-theoretic approaches in time series analysis. In: *Physics Reports-Review Section of Physics Letters* 441 (2007), Nr. 1, S. 1–46
- [90] HOLM, S. : A simple sequentially rejective multiple testing procedure. In: *Scandinavian Journal of Statistics* 6 (1979), S. 65–70
- [91] HOSOYA, Y. : Granger Condition for Non-Causality. In: *Econometrica* 45 (1977), Nr. 7, S. 1735–1736
- [92] ILAN, A. B. ; POLICH, J. : P300 and response time from a manual Stroop task. In: *Clinical Neurophysiology* 110 (1999), Nr. 2, S. 367–373
- [93] JANCKE, L. ; LOOSE, R. ; LUTZ, K. ; SPECHT, K. ; SHAH, N. J.: Cortical activations during paced finger-tapping applying visual and auditory pacing stimuli. In: *Cognitive Brain Research* 10 (2000), Nr. 1-2, S. 51–66
- [94] KAMINSKI, M. J. ; BLINOWSKA, K. J.: A New Method of the Description of the Information-Flow in the Brain Structures. In: *Biological Cybernetics* 65 (1991), Nr. 3, S. 203–210

- [95] KAMITAKE, T. ; HARASHIMA, H. ; MIYAKAWA, H. : A time-series analysis method based on the directed transinformation. In: *Electronics and Communications in Japan* 67 (1984), S. 1–9
- [96] KANDA, M. ; NAGAMINE, T. ; IKEDA, A. ; OHARA, S. ; KUNIEDA, T. ; FUJIWARA, N. ; YAZAWA, S. ; SAWAMOTO, N. ; MATSUMOTO, R. ; TAKI, W. ; SHIBASAKI, H. : Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human. In: *Brain Research* 853 (2000), Nr. 2, S. 282–289
- [97] KANDEL, E. R. ; SCHWARTZ, J. H. ; JESSELL, T. M.: *Principles of Neural Science*. 4. McGraw-Hill Medical, 2000. – ISBN 0838577016. – Part VI
- [98] KANTZ, H. ; SCHREIBER, T. : *Nonlinear Time Series Analysis*. New York, NY, USA : Cambridge University Press, 2003. – ISBN 0521529026
- [99] KASESS, C. H. ; WINDISCHBERGER, C. ; CUNNINGTON, R. ; LANZENBERGER, R. ; PEZAWAS, L. ; MOSER, E. : The suppressive influence of SMA on M1 in motor imagery revealed by fMRI and dynamic causal modeling. In: *Neuroimage* 40 (2008), Nr. 2, S. 828–837
- [100] KRONMÜLLER, H. : *Digitale Signalverarbeitung*. Berlin : Springer Verlag, 1991
- [101] KULLBACK, S. ; LEIBLER, R. : On Information and Sufficiency. In: *Annals of Mathematical Statistics* 22 (1951), S. 79–86
- [102] KWONG, K. K. ; BELLIVEAU, J. W. ; CHESLER, D. A. ; GOLDBERG, I. E. ; WEISSKOFF, R. M. ; PONCELET, B. P. ; KENNEDY, D. N. ; HOPPEL, B. E. ; COHEN, M. S. ; TURNER, R. ; CHENG, H. M. ; BRADY, T. J. ; ROSEN, B. R.: Dynamic Magnetic-Resonance-Imaging of Human Brain Activity during Primary Sensory Stimulation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89 (1992), Nr. 12, S. 5675–5679
- [103] LACHAUX, J.-P. ; RODRIGUEZ, E. ; MARTINERIE, J. ; VARELA, F. : Measuring phase-synchrony in Brain signals. In: *Human Brain Mapping* 8 (1999), Nov, Nr. 4, S. 194–208
- [104] LEE, K. M. ; CHANG, K. H. ; ROH, J. K.: Subregions within the Supplementary Motor Area Activated at Different Stages of Movement Preparation and Execution. In: *NeuroImage* 9 (1999), S. 117–123
- [105] LEGRAIN, V. ; BRUYER, R. ; GUERIT, J. M. ; PLAGHKI, L. : Nociceptive processing in the human brain of infrequent task-relevant and task-irrelevant noxious stimuli. A study with event-related potentials evoked by CO2 laser radiant heat stimuli. In: *Pain* 103 (2003), Nr. 3, S. 237–248

- [106] LEISTRITZ, L. ; HESSE, W. ; ARNOLD, M. ; WITTE, H. : Development of interaction measures based on adaptive non-linear time series analysis of biomedical signals. In: *Biomedizinische Technik* 51 (2006), Nr. 2, S. 64–69
- [107] LENZ, F. A. ; KRAUSS, G. ; TREEDE, R. D. ; LEE, J. I. ; BOATMAN, D. ; CRONE, N. ; MINAHAN, R. ; PORT, J. ; RIOS, M. : Different generators in human temporal-parasylvian cortex account for subdural laser-evoked potentials, auditory-evoked potentials, and event-related potentials. In: *Neuroscience Letters* 279 (2000), Nr. 3, S. 153–156
- [108] LENZ, F. A. ; RIOS, M. ; CHAU, D. ; KRAUSS, G. L. ; ZIRH, T. A. ; LESSER, R. P.: Painful stimuli evoke potentials recorded from the parasylvian cortex in humans. In: *Journal of Neurophysiology* 80 (1998), Nr. 4, S. 2077–2088
- [109] LENZ, F. A. ; RIOS, M. ; ZIRH, A. ; CHAU, D. ; KRAUSS, G. ; LESSER, R. P.: Painful stimuli evoke potentials recorded over the human anterior cingulate gyrus. In: *Journal of Neurophysiology* 79 (1998), Nr. 4, S. 2231–2234
- [110] LIANG, H. L. ; DING, M. Z. ; NAKAMURA, R. ; BRESSLER, S. L.: Causal influences in primate cerebral cortex during visual pattern discrimination. In: *Neuroreport* 11 (2000), Nr. 13, S. 2875–2880
- [111] LIU, H. L. ; FENG, C. M. ; LI, J. Q. ; SU, F. C. ; LI, N. ; GLAHN, D. ; GAO, J. H.: Disparity of activation onset in sensory cortex from simultaneous auditory and visual stimulation: Differences between perfusion and blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 21 (2005), Nr. 2, S. 111–117
- [112] MACDONALD, A. W. ; COHEN, J. D. ; STENGER, V. A. ; CARTER, C. S.: Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. In: *Science* 288 (2000), Nr. 5472, S. 1835–1838
- [113] MARRELEC, G. ; BELLEC, P. ; BENALI, H. : Exploring large-scale brain networks in functional MRI. In: *Journal of Physiology-Paris* 100 (2006), Nr. 4, S. 171–181
- [114] MOURAUX, A. ; GUERIT, J. M. ; PLAGHKI, L. : Refractoriness cannot explain why C-fiber laser-evoked brain potentials are recorded only if concomitant Ab-fiber activation is avoided. In: *Pain* 112 (2004), Nr. 1-2, S. 16–26
- [115] MÖLLER, E. ; GRIESZBACH, G. ; SCHACK, B. ; WITTE, H. : Statistical properties and control algorithms of recursive quantile estimators. In: *Biometrical Journal* 42 (2000), Nr. 6, S. 729–746
- [116] MÖLLER, E. ; SCHACK, B. ; ARNOLD, M. ; WITTE, H. : Instantaneous multivariate EEG coherence analysis by means of adaptive high-dimensional autoregressive models. In: *Journal of Neuroscience Methods* 105 (2001), Nr. 2, S. 143–158

- [117] MÖLLER, E. ; SCHACK, B. ; VATH, N. ; WITTE, H. : Fitting of one ARMA model to multiple trials increases the time resolution of instantaneous coherence. In: *Biological Cybernetics* 89 (2003), Nr. 4, S. 303–312
- [118] OGAWA, S. ; LEE, T. M. ; KAY, A. R. ; TANK, D. W.: Brain Magnetic-Resonance-Imaging with Contrast Dependent on Blood Oxygenation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87 (1990), Nr. 24, S. 9868–9872
- [119] OHARA, S. ; CRONE, N. E. ; WEISS, N. ; TREEDE, R. D. ; LENZ, F. A.: Amplitudes of laser evoked potential recorded from primary somatosensory, parasyylvian and medial frontal cortex are graded with stimulus intensity. In: *Pain* 110 (2004), Nr. 1-2, S. 318–328
- [120] OHARA, S. ; CRONE, N. E. ; WEISS, N. ; TREEDE, R. D. ; LENZ, F. A.: Cutaneous painful laser stimuli evoke responses recorded directly from primary somatosensory cortex in awake humans. In: *Journal of Neurophysiology* 91 (2004), Nr. 6, S. 2734–2746
- [121] OHARA, S. ; IKEDA, A. ; KUNIEDA, T. ; YAZAWA, S. ; BABA, K. ; NAGAMINE, T. ; TAKI, W. ; HASHIMOTO, N. ; MIHARA, T. ; SHIBASAKI, H. : Movement-related change of electrocorticographic activity in human supplementary motor area proper. In: *Brain* 123 (2000), S. 1203–1215. – Part 6
- [122] PAPOULIS, A. : *Probability, Random Variables, and Stochastic Processes*. 3. New York : McGraw Hill, 1991
- [123] PARDO, J. V. ; PARDO, P. J. ; JANER, K. W. ; RAICHLE, M. E.: The Anterior Cingulate Cortex Mediates Processing Selection in the Stroop Attentional Conflict Paradigm. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87 (1990), Nr. 1, S. 256–259
- [124] PEYRON, R. ; FROT, M. ; SCHNEIDER, F. ; GARCIA-LARREA, L. ; MERTENS, P. ; BARRAL, F. G. ; SINDOU, M. ; LAURENT, B. ; MAUGUIERE, F. : Role of operculoinsular cortices in human pain processing: Converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials. In: *Neuroimage* 17 (2002), Nr. 3, S. 1336–1346
- [125] PEYRON, R. ; LAURENT, B. ; GARCIA-LARREA, L. : Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). In: *Neurophysiologie Clinique-Clinical Neurophysiology* 30 (2000), Nr. 5, S. 263–288
- [126] POMPE, B. : Measuring Statistical Dependences in a Time-Series. In: *Journal of Statistical Physics* 73 (1993), Nr. 3-4, S. 587–610
- [127] POMPE, B. ; BLIDH, P. ; HOYER, D. ; EISELT, M. : Using mutual information to measure coupling in the cardiorespiratory system. In: *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 17 (1998), Nr. 6, S. 32–39

- [128] PRICE, D. D.: Neuroscience - Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. In: *Science* 288 (2000), Nr. 5472, S. 1769–1772
- [129] PRICE, D. D. ; VERNE, G. N. ; SCHWARTZ, J. M.: Plasticity in brain processing and modulation of pain. In: *Reprogramming the Brain* Bd. 157. Elsevier, 2006, S. 333–352
- [130] RAINVILLE, P. ; DUNCAN, G. H. ; PRICE, D. D. ; CARRIER, B. ; BUSHNELL, M. C.: Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. In: *Science* 277 (1997), Nr. 5328, S. 968–971
- [131] RASCH, D. : *Mathematische Statistik: Eine Einführung für Studenten der Mathematik, Statistik , Biometrie und Naturwissenschaften*. Heidelberg, Leipzig : Johann Ambrosius Barth Verlag, 1995
- [132] ROEBROECK, A. ; FORMISANO, E. ; GOEBEL, R. : Mapping directed influence over the brain using Granger causality and fMRI. In: *NeuroImage* 25 (2005), S. 230–242
- [133] SAITO, Y. ; HARASHIMA, H. : Tracking of Information within Multichannel EEG record-causal analysis in EEG. In: YAMAGUCHI, N. (Hrsg.) ; FUJISAWA, K. (Hrsg.): *Recent Advances in EEG and EMG Data Processing*. New York : Elsevier, 1981, S. 133–146
- [134] SCHACK, B. ; CHEN, A. C. N. ; MESCHA, S. ; WITTE, H. : Instantaneous EEG coherence analysis during the Stroop task. In: *Clinical Neurophysiology* 110 (1999), Nr. 8, S. 1410–1426
- [135] SCHACK, B. ; GRIESZBACH, G. : Adaptive Methods of Trend Detection and Their Application in Analyzing Biosignals. In: *Biometrical Journal* 36 (1994), Nr. 4, S. 429–452
- [136] SCHACK, B. ; GRIESZBACH, G. ; ARNOLD, M. ; BOLTEN, J. : Dynamic Cross-Spectral Analysis of Biological Signals by Means of Bivariate Arma Processes with Time-Dependent Coefficients. In: *Medical & Biological Engineering & Computing* 33 (1995), Nr. 4, S. 605–610
- [137] SCHACK, B. : *Adaptive Verfahren zur Spektralanalyse instationärer mehrdimensionaler biologischer Signale*, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Habilitationsschrift, 1996
- [138] SCHERG, M. : Fundamentals of dipole source potential analysis. In: GRANDORI, F. (Hrsg.) ; HOKE, M. (Hrsg.) ; ROMANI, G. L. (Hrsg.): *Auditory evoked magnetic fields and electric potentials. Advances in Audiology*. Bd. 6. Basel : S. Karger, 1990, S. 40–69
- [139] SCHLOEGL, A. : *The electroencephalogram and the adaptive autoregressive model: theory and applications*. Aachen : Shaker, 2000
- [140] SCHMITZ, A. : *Erkennung von Nichtlinearitäten und wechselseitigen Abhängigkeiten in Zeitreihen*. 2001. – NIC Series: Publication Series of the John von Neumann Institute for Computing

- [141] SCHMITZ, A. : *Erkennung von Nichtlinearitäten und wechselseitigen Abhängigkeiten in Zeitreihen*, Bergische Universität Wuppertal, Dissertation, 2000
- [142] SCHREIBER, T. : Measuring information transfer. In: *Physical Review Letters* 85 (2000), Nr. 2, S. 461–464
- [143] SCHWARZ, G. : Estimating Dimension of a Model. In: *Annals of Statistics* 6 (1978), Nr. 2, S. 461–464
- [144] SIEDENBERG, R. ; TREEDE, R. D.: Laser-evoked potentials: Exogenous and endogenous components. In: *Evoked Potentials-Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 100 (1996), Nr. 3, S. 240–249
- [145] SOCHURKOVA, D. ; REKTOR, I. ; JURAK, P. ; STANCAK, A. : Intracerebral recording of cortical activity related to self-paced voluntary movements: a Bereitschaftspotential and event-related desynchronization/synchronization. SEEG study. In: *Experimental Brain Research* 173 (2006), Nr. 4, S. 637–649
- [146] STARICA, C. ; GRANGER, C. : Nonstationarities in Stock Returns. In: *The Review of Economics and Statistics* 87 (2005), 09, Nr. 3, S. 503–522
- [147] STEPHAN, K. E. ; WEISKOPF, N. ; DRYSDALE, P. M. ; ROBINSON, P. A. ; FRISTON, K. J.: Comparing hemodynamic models with DCM. In: *Neuroimage* 38 (2007), Nr. 3, S. 387–401
- [148] TARKKA, I. M. ; TREEDE, R. D.: Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO2 laser. In: *Journal of Clinical Neurophysiology* 10 (1993), Nr. 4, S. 513–519
- [149] TAYLOR, S. F. ; KORNBLUM, S. ; MINOSHIMA, S. ; OLIVER, L. M. ; KOEPPE, R. A.: Changes in Medial Cortical Blood-Flow with a Stimulus-Response Compatibility Task. In: *Neuropsychologia* 32 (1994), Nr. 2, S. 249–255
- [150] TONG, H. : *Non-linear Time Series*. Oxford : Oxford University Press, 1990
- [151] TREEDE, R. D.: Neurophysiological studies of pain pathways in peripheral and central nervous system disorders. In: *Journal of Neurology* 250 (2003), Nr. 10, S. 1152–1161
- [152] TREEDE, R. D. ; KENSHALO, D. R. ; GRACEY, R. H. ; JONES, A. K. P.: The cortical representation of pain. In: *Pain* 79 (1999), Nr. 2-3, S. 105–111
- [153] TSAY, R. S.: Testing and modeling multivariate threshold models. In: *Journal of the American Statistical Association* 93 (1998), Nr. 443, S. 1188–1202
- [154] VALERIANI, M. ; RESTUCCIA, D. ; BARBA, C. ; LE PERA, D. ; TONALI, P. ; MAUGUIERE, F. : Sources of cortical responses to painful CO2 laser skin stimulation of the hand and foot in the human brain. In: *Clinical Neurophysiology* 111 (2000), Nr. 6, S. 1103–1112

- [155] VAN DE MOORTELE, P. F. ; CERF, B. ; LOBEL, E. ; PARADIS, A. L. ; FAURION, A. ; LE BIHAN, D. : Latencies in fMRI time-series: effect of slice acquisition order and perception. In: *NMR in Biomedicine* 10 (1997), Nr. 4-5, S. 230–236
- [156] VENDRELL, P. ; JUNQUE, C. ; PUJOL, J. ; JURADO, M. A. ; MOLET, J. ; GRAFMAN, J. : The Role of Prefrontal Regions in the Stroop Task. In: *Neuropsychologia* 33 (1995), Nr. 3, S. 341–352
- [157] VOGEL, H. ; PORT, J. D. ; LENZ, F. A. ; SOLAIYAPPAN, M. ; KRAUSS, G. ; TREEDE, R. D.: Dipole source analysis of laser-evoked subdural potentials recorded from parasyllian cortex in humans. In: *Journal of Neurophysiology* 89 (2003), Nr. 6, S. 3051–3060
- [158] VOGT, B. A.: Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. In: *Nature Reviews Neuroscience* 6 (2005), Nr. 7, S. 533–544
- [159] WEILKE, F. ; SPIEGEL, S. ; BOECKER, H. ; EINSIEDEL, H. G. ; CONRAD, B. ; SCHWAIGER, M. ; ERHARD, P. : Time-resolved fMRI of activation patterns in M1 and SMA during complex voluntary movement. In: *Journal of Neurophysiology* 85 (2001), Nr. 5, S. 1858–1863
- [160] WEISS, T. ; HESSE, W. ; UNGUREANU, M. ; HECHT, H. ; LEISTRITZ, L. ; WITTE, H. ; MILTNER, W. H.: How do brain areas communicate during the processing of noxious stimuli? An analysis of laser evoked event-related potentials using the Granger Causality Index. In: *Journal of Neurophysiology* 99 (2008), S. 2220–2231
- [161] WEISS, T. ; KUMPF, K. ; EHRHARDT, J. ; GUTBERLET, I. ; MILTNER, W. H. R.: A bioadaptive approach for experimental pain research in humans using laser-evoked brain potentials. In: *Neuroscience Letters* 227 (1997), Nr. 2, S. 95–98
- [162] WEISS, T. ; MILTNER, W. H. R.: Double stimulation of tiny skin areas in human subjects increases the number of C- and A delta-fiber responses. In: *Neuroscience Letters* 386 (2005), Nr. 3, S. 165–169
- [163] WEISS, T. ; MILTNER, W. H. R.: Selektive C-Faser-Stimulation durch Stimulation winziger Hautareale. In: *Schmerz* 20 (2006), S. 238–244
- [164] WEST, R. ; BELL, M. A.: Stroop color-word interference and electroencephalogram activation: Evidence for age-related decline of the anterior attention system. In: *Neuropsychology* 11 (1997), Nr. 3, S. 421–427
- [165] WINTERHALDER, M. ; SCHELTER, B. ; HESSE, W. ; SCHWAB, K. ; LEISTRITZ, L. ; KLAN, D. ; BAUER, R. ; TIMMER, J. ; WITTE, H. : Comparison directed of linear signal processing techniques to infer interactions in multivariate neural systems. In: *Signal Processing* 85 (2005), Nr. 11, S. 2137–2160

- [166] WINTERHALDER, M. ; SCHELTER, B. ; HESSE, W. ; SCHWAB, K. ; LEISTRITZ, L. ; TIMMER, J. ; WITTE, H. : Detection of directed information flow in biosignals. In: *Biomedizinische Technik* 51 (2006), Nr. 5-6, S. 281–287
- [167] YOUSRY, T. A. ; SCHMID, U. D. ; ALKADHI, H. ; SCHMIDT, D. ; PERAUD, A. ; BUETTNER, A. ; WINKLER, P. : Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus - A new landmark. In: *Brain* 120 (1997), S. 141–157. – Part 1

Glossar

Symbole

α	Perzentil, Quantil oder Signifikanzniveau
c	Adaptionskonstante
d	Verzögerungsparameter für MSETAR-Modelle
U	Korrekturterm für die Aktualisierung eines allgemeinen adaptiven Schätzers
f	Frequenz
Γ	Granger-Kausalitätsindex (GCI)
$\Gamma(n)$	zeitvarianter Granger-Kausalitätsindex (GCI)
$\Gamma^{(l)}$	zustandsabhängiger Granger-Kausalitätsindex (GCI) im Regime l
$\Gamma^{b,\alpha}$	α -Perzentil des GCI für die Bootstrap-Methode
$\Gamma^{s,\alpha}$	α -Perzentil des GCI für die Shuffle-Methode
\mathfrak{J}	Indexmenge
i, j	Komponenten(indizes) eines mehrdimensionalen Prozesses
k	k -te Messwiederholung
K	Anzahl der Messwiederholungen
l	l -te Regime
L	Anzahl der Regime eines MSETAR-Modells
M	Dimension eines Prozesses

n	Abtastpunkt eines Signals bzw. Position einer Zeitreihe
N	Länge einer Zeitreihe bzw. Anzahl der Abtastpunkte
ω	Kreisfrequenz mit $\omega = 2\pi f$
\mathfrak{p}	Permutation
Ψ_{-j}	um eine Komponente Y_j reduzierter M -dimensionaler Prozess
R_l	l -tes Regime eines MSETAR-Modells
\mathfrak{S}	Menge von Surrogate-Daten
\mathfrak{t}	Schwelle- bzw. Threshold-Parameter für MSETAR-Modelle
t	Zeit
t_n	diskreter Abtastpunkt eines Signals
\mathbf{E}	M -dimensionaler unkorrelierter Rauschprozess (Generatorprinzip: Weißes Rauschen, Analysatorprinzip: Prozess des Vorhersagefehlers eines Modells)
\mathbf{x}, \mathbf{y}	M -dimensionales (zeitdiskretes) Signal
\mathbf{X}, \mathbf{Y}	M -dimensionaler Prozess
y_j	j -te Komponente eines M -dimensionalen Signals \mathbf{y}
Y_j	j -te Komponente eines M -dimensionalen Prozesses \mathbf{Y}
\Rightarrow	gerichtete Interaktion

Abkürzungen und Begriffe

ACC	<i>Engl.: anterior cingulate cortex.</i>
AIC	<i>Engl.: Akaike's information criterion.</i>
anterior	<i>Lat.: anterior = vorn.</i> Vorn liegend.
AR	Autoregressiv. Lineares Modell in der Zeit- bzw. Signalanalyse.
AR(p)	AR-Modell der Ordnung p .

ARMA	Lineares Modell in der Zeit- bzw. Signalanalyse. Kombination von moving average (MA) und autoregressiven (AR) Modellen.
BCI	<i>Engl.: brain-computer interface.</i>
BESA	<i>Engl.: Brain Electrical Source Analysis.</i>
BIC	<i>Engl.: Bayesian information criterion.</i>
bilateral	Auf beiden Seite befindlich.
bivariat	Zweidimensional.
BOLD	<i>Engl.: blood oxygenation level dependent.</i>
cingulär	Bereich des Gehirns. Den Gyrus cingulus betreffend.
common average reference	Berechnete Referenz für das EEG. Vom Signal an einer Elektrode wird das mittlere Signal aller Elektroden abgezogen.
DCM	<i>Engl.: Dynamic Causal Modelling.</i>
Desoxyhämoglobin	Desoxyhämoglobin ist ein paramagnetisches Molekül, das die MRT-Eigenschaften der benachbarten Wassermoleküle beeinflusst und wie ein endogenes Kontrastmittel wirkt.
DLPFC	<i>Engl.: dorsolateral prefrontal cortex.</i>
dorsal	<i>Lat.: dorsum = Rücken.</i> Rückseite.
DTF	<i>Engl.: directed transfer function.</i>
ECoG	Elektrokortikogramm/Elektrokortikographie. Ähnlich dem EEG, nur dass die elektrische Aktivität des Gehirns an der Gehirnoberfläche gemessen wird.
EEG	Elektroenzephalogramm/Elektroenzephalographie. Das EEG ist ein Verfahren zur Messung der elektrischen Aktivität des Gehirns durch Aufzeichnung der Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche.
EKP	Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale.
EOG	Elektrookulogramm/Elektrookulographie.
EPI	<i>Engl.: echo planar imaging.</i>

EP	Evoziertes Potential (siehe EKP/ERP).
ERP	<i>Engl. event related potentials.</i>
fast fMRI	fMRT (siehe fMRI bzw. fMRT) mit hoher zeitlicher Auflösung.
FIR	<i>Engl.: finite impulse response.</i>
fMRI	<i>Engl.: functional magnetic resonance imaging.</i>
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie. Das fMRT ist ein bildgebendes Darstellungsverfahren von aktivierten Strukturen im Inneren des Körpers, insbesondere des Gehirns, mit hoher räumlicher Auflösung.
FT	Fouriertransformation oder –transformierte.
FWHM	<i>Engl.: full width at half-maximum.</i> Gaußförmiger Filterkern für eine räumliche Glättung von fMRT-Daten.
GCI	<i>Engl.: Granger causality index.</i>
GDNN	<i>Engl.: Generalized Dynamic Neural Network.</i>
GK	Siehe Granger-Kausalität.
GM	Graphische Modelle.
grand-mean	Gruppenmittel.
Granger-Kausalität	Die Granger-Kausalität (GK) ist eine spezielle Form von Kausalität. Mit ihr lassen sich Interaktionen zwischen Prozesskomponenten detektieren. Das Grundprinzip der GK ist die statistische Vorhersagbarkeit.
Gyrus	Sichtbare Windung an der Oberfläche des Gehirns.
Hemisphäre	Eine der Gehirnhälften.
IIR	<i>Engl.: infinite impulse response.</i>
Insula	<i>Lat.: insula = Insel.</i>
ipsilateral	Bezeichnet die Seite der Gehirnhälfte (Hemisphäre), die zur Stimulusseite identisch ist.

kontralateral	Bezeichnet die Seite der Gehirnhälfte (Hemisphäre), die zur Stimulusseite entgegengesetzt ist.
Kortex	<i>Lat.: cortex = Rinde.</i> Großhirnrinde.
lateral	<i>Lat.: latus = Seite.</i> Zur Seite hin gelegen.
LEP	Laser-evoziertes Potential. Durch einen Laser-Reiz hervorgerufenen EKP bzw. EP.
LFP	Lokale Feld-Potentiale.
LMS	<i>Engl.: least mean square.</i>
M1	Primärer Motorkortex.
medial	Zur Mitte hin gelegen.
MEG	Magnetoenzephalographie/Magnetoenzephalogramm.
ME	<i>Engl.: mutual entropy.</i>
MRT	Magnetresonanztomographie/Magnetresonanztomogramm.
MSETAR	<i>Engl. multivariate self-exciting threshold autoregressive.</i>
Multi-Trial-Ansatz	Methode, die das Vorhandensein mehrerer Messwiederholungen ausnutzt. Voraussetzung ist, dass ein und derselbe Prozess mehrmals gemessen wurde.
multivariat	Mehrdimensional.
MVAR	Multivariate AR-Modelle.
NARX	<i>Engl.: non-linear autoregressive models with exogenous input.</i>
Notchfilter	Notch- bzw. Kerbfilter ist ein Frequenz-Sperrfilter, mit dem Frequenzen innerhalb eines engen Frequenzbereiches (z. B. um 50 Hz) unterdrückt werden.
parietal	<i>Lat.: paries = Wand.</i> Bereich des Gehirns. Den Parietallappen (Scheitellappen) betreffend.
PDC	<i>Engl.: partial directed coherence.</i>

PET	Positronen–Emissions–Tomographie. Bildgebendes Messverfahren der Nuklearmedizin.
posterior	<i>Lat.: posterior = hinten.</i> Hinten liegend.
preSMA	Prä-supplementär motorischer Kortex.
RLS	<i>Engl.: recursive least squares.</i>
rostral	<i>Lat.: rostrum = „Schnabel“, „Rüssel“.</i> Schnabel–, schnauzenwärts.
S1	Primärer somatosensorischer Kortex.
S2	Sekundärer somatosensorischer Kortex.
SETAR	<i>Engl.: self-exciting threshold autoregressive.</i>
SMA	Supplementär motorischer Kortex.
SNR	<i>Engl.: signal-to-noise ratio.</i>
subdural	Unterhalb der Hirnhaut.
TE	1. Im Kontext Informationstheorie: <i>Engl.: transfer entropy.</i> 2. Im Kontext MRT: <i>Engl.: time of echo.</i> Zeitverzögerung, die zwischen der Anregung der Kernspins und der Echoauslesung verstreicht.
Trial	Realisierung eines Prozesses bzw. Messung eines Versuchsdurchlaufs.
trivariat	Dreidimensional.
TR	<i>Engl.: time to repetition.</i> Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Volumenmessungen beim fMRT.
Vp	Versuchsperson.
zvME	Zeitverzögerte ME.

Eidestattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

- Herr Prof. Dr. med., phil. habil. Th. Weiß (Lehrstuhl für Biologische und Klinische Psychologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena) — Bereitstellung der LEP-Daten.
- Herr T. Wüstenberg (Abteilung Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Georg-August-Universität Göttingen) — Bereitstellung der fMRT-Daten („self-paced finger tapping“).

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich bin darauf hingewiesen worden, dass die Unrichtigkeit der vorstehenden Erklärung als Täuschungsversuch angesehen wird und den erfolglosen Abbruch des Promotionsverfahrens zur Folge hat.

Jena, den

.....

(Wolfram Hesse)

Thesen

1. Die Granger-Kausalität (GK) ist ein methodischer Ansatz zur Untersuchung von Beziehungen bzw. Interaktionen von Komponenten eines mehrdimensionalen Signals. Die GK ermöglicht gegenüber der Kohärenz- oder Korrelationsanalyse nicht nur die Detektion der Zusammenhänge zwischen Signalkomponenten, sondern auch die Identifikation der Richtung der Beziehungen. Die GK kann durch die Vorhersagbarkeit einer Komponente eines mehrdimensionalen Signals \mathbf{y} beschrieben werden. Die Grundidee der GK zwischen zwei Komponenten y_1 und y_2 ist folgende: Ein Signal y_1 beeinflusst ein Signal y_2 dann, wenn durch die Kenntnis der Vergangenheit beider Signale y_1 und y_2 das Signal y_2 besser vorhergesagt werden kann, als wenn nur die Vergangenheit von y_2 allein betrachtet wird.
2. Aus dem GK-Ansatz heraus lassen sich unterschiedliche Methoden entwickeln, wie z. B. die directed transfer function (DTF), die partial directed coherence (PDC) oder die Transfer-Entropie. Die GK-Varianten lassen sich sowohl in parametrische und nichtparametrische Methoden als auch in lineare und nichtlineare Methoden unterteilen. Weiterhin unterscheidet man diese Methoden danach, ob sie Fremdeinflüsse durch andere Komponenten berücksichtigen oder ob sie Untersuchungen im Frequenzbereich erlauben.
3. Ziel der vorliegenden Dissertation war die Entwicklung einer Methode, des *Granger-Kausalitätsindex* (GCI), zur Umsetzung des Vorhersagbarkeitsprinzips nach Granger. Aus dem internationalen Stand der Forschung konnte dabei der Schwerpunkt einer multivariaten Entwicklung und Anwendung des GCI abgeleitet werden. Der GCI sollte eine Analyse gerichteter Interaktionen sowohl für Prozesse mit dynamischen Kopplungsänderungen als auch Prozesse mit nichtlinearem Charakter ermöglichen.
4. Der GCI wird mit Hilfe der Varianz von Modell-Vorhersagefehlern mit verschiedenen Vergangenheitsannahmen realisiert. Dementsprechend eignen sich für die Umsetzung des GCI prinzipiell alle Modelle, aus denen Vorhersagefehler resultieren. In dieser Arbeit wurde ein *zeitvarianter GCI* auf der Basis von zeitvarianten *multivariate autoregressive* (MVAR) Modellen sowie ein *zustandsabhängiger GCI* auf der Grundlage von *multivariate self-exciting threshold autoregressive* (MSETAR) Modellen realisiert. Dabei stellen MVAR- und MSETAR-Modelle Erweiterungen des klassischen linearen AR-Ansatzes dar. Mit zeitvarianten MVAR-Modellen lassen sich mehrdimensionale Prozesse mit dynamischen Eigenschaften untersuchen. Dagegen können MSETAR-Modelle zur Analyse von Prozessen mit nichtlinearem Charakter genutzt werden.
5. Der GCI ist eine statistische Prüfgröße, mit der sich feststellen lässt, ob ein Granger-kausaler Zusammenhang zwischen zwei Komponenten eines mehrdimensionalen Prozesses besteht. Hierzu muss die Nullhypothese $H_0: GCI=0$ getestet werden. Für die empirische Bestimmung einer Signifikanzschwelle, die einen Test auf Nicht-Granger-Kausalität zulässt, hat sich ein Shuffle-Ansatz, der auf Surrogate-Daten beruht,

bewährt. Für die Erzeugung der Surrogate-Daten muss die zeitliche Struktur der zu untersuchenden Signale zerstört werden.

Liegen bei der Analyse mehrere Messwiederholungen vor, bietet sich ein Bootstrap-Verfahren an, um Konfidenzintervalle des GCI schätzen zu können.

6. Die Methodenevaluierung erfolgte mittels Simulationsdaten. Die simulierten Prozesse wiesen verschiedene Eigenschaften bezüglich Dynamik, Kopplung und Nicht-Stationarität auf. Sowohl für den zeitvarianten GCI als auch für den zustandsabhängigen GCI ist mit Hilfe der multivariaten Modellierung eine Unterscheidung zwischen direkt und indirekt gerichteten Interaktionen möglich. Dabei bezeichnet eine indirekt gerichtete Interaktion zwischen zwei Prozesskomponenten eine vermittelte Interaktion durch eine dritte Komponente, die nicht in die Modellierung einbezogen wurde.
7. Der zeitvariante GCI wurde auf EEG- und fMRT-Daten angewandt. Die zu Grunde liegenden EEG-Daten wurden dabei während eines Aufmerksamkeitsparadigmas (Stroop-Aufgabe) bzw. einer Laserreizung registriert, die fMRT-Daten während eines motorischen Experimentes (self-paced finger tapping). Mit Hilfe der zeitvarianten GCI-Analyse konnten Aussagen über wechselnde gerichtete Interaktionen zwischen den untersuchten Arealen gemacht werden. Mittels der multivariaten bzw. partiellen GCI-Analyse zwischen zwei Signalkomponenten konnte im Gegensatz zur bivariaten GCI-Analyse eine Beeinflussung durch andere Signalkomponenten ausgeschlossen werden.
8. Die gemeinsame Applikation des zustandsabhängigen und des zeitvarianten GCI konnte entscheidend zum Erkenntnisgewinn über gerichtete Interaktionen zwischen den BOLD-Antworten eines fMRT-Signals beitragen und ergänzend bei der Interpretation der Ergebnisse eingesetzt werden.
9. Anhand der Anwendung der entwickelten Methoden wurden Eigenschaften und Probleme der GCI-Analyse untersucht. Diese hängen sowohl von den Signaleigenschaften als auch von den verwendeten methodischen Ansätzen ab. So beeinflussen Modelldimension, -ordnung sowie modellspezifische Parameter (z. B. Adaptionskonstante) die GCI-Analyse hinsichtlich Anwendbarkeit und Schätzgüte. Des Weiteren hat die Variante des verwendeten Schätzalgorithmus Auswirkungen auf die Analyse.
10. Der Schwerpunkt der weiteren Methodenentwicklung wird in der verbesserten Bestimmung der jeweiligen Modellparameter zur Realisierung des zeitvarianten GCI (Adaptionskonstante, Modellordnung) und des zustandsabhängigen GCI (z. B. Definition der Zustände) — im Sinne einer „Black-Box-Analyse“ — liegen. Um die Ergebnisse der GCI-Analysen der fMRT- bzw. EEG-Daten verifizieren zu können, wäre eine simultane Durchführung von EEG- und fMRT-Registrierungen sinnvoll. Die Vorteile beider Messmethoden, die hervorragende Zeitauflösung des EEGs und die sehr gute räumliche Auflösung des fMRTs, ließen sich verbinden.